

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

☒ 成果報告

☐ 期中進度報告

犬乳癌預後因子與人類乳癌動物模式適用性之探討 (I)

計畫類別：☒ 個別型計畫 ☐ 整合型計畫

計畫編號：NSC91-2611-B-002-001

執行期間：91年8月1日至92年7月31日

計畫主持人：劉振軒

共同主持人：李進成 林中天

計畫參與人員：宋孟晉

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：☐ 精簡報告 ☒ 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

☐ 赴國外出差或研習心得報告一份

☐ 赴大陸地區出差或研習心得報告一份

☐ 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

☐ 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

☐ 涉及專利或其他智慧財產權，☐ 一年 ☐ 二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學獸醫學系暨研究所

中 華 民 國 九 十 二 年 九 月 十 七 日

目錄

◇ 目錄	2
◇ 中文摘要	3
◇ 英文摘要	4
◇ 前言	5
◇ 研究目的	10
◇ 參考文獻	14
◇ 研究方法	21
◇ 結果	24
◇ 討論	36
◇ 附錄	42

中文摘要

關鍵詞：犬乳癌、預後因子、ER、PR、免疫組織化學染色。

近年來犬隻已逐漸成為人類最重要之伴侶動物，因此在人畜之生活品質及疾病照顧日益受到重視下，犬隻壽命亦有延長之趨勢，而在中老齡化疾病中，腫瘤亦成了犬隻常見的疾病之一，因此基於比較醫學研究及提升伴侶動物疾病診治品質，腫瘤的診斷與防治研究，在動物臨床醫學上愈見其重要性。由台灣地區動物教學醫院及各私立動物醫院及診所，共收集 435 例外科切除犬腫瘤病例加以分析，結果顯示乳腺腫瘤佔所有腫瘤統計中的 32.0% (139/435)，僅次於皮膚軟組織的 45.3% (197/435)。單以母犬腫瘤統計，則佔 48.2% (132/274)，高居第一位。犬乳腺腫瘤生長位置多見於第四對與第五對乳腺，其中惡性與良性比率約為 1.1:1，顯示以惡性居多。依據 1999 年世界衛生組織公佈犬乳腺腫瘤分類標準，在 139 例犬乳腺腫瘤中前三位依序為 Benign mixed tumor (42 例，30.2%)、Tubulopapillary carcinoma (37 例，26.6%) 及 Complex carcinoma (18 例，13.0%)。在罹患腫瘤年齡層的分佈，以 10~12 歲為犬乳腺腫瘤發生高峰期 (47 例，33.8%)，其次為 7~9 歲 (40 例，28.8%)，4~6 歲則居第三 (26 例，18.7%)，3 歲以下較少見 (2 例，1.4%)，顯示犬乳腺腫瘤好發於高年齡層。在性別差異性上，以母犬為主，以未結紮者為最 (118 例，84.9%)。以好發品種分析，混種犬所佔比例最高 (54 例，38.9%)，其次馬爾濟斯犬 (各 17 例，佔 12.2%) 其餘為博美犬 (9 例，6.5%)、約克夏 (8 例，5.8%)、西施犬 (7 例，5.0%)、貴賓犬 (7 例，5.0%) 等，因此顯示國人受飼養寵物環境限制及對飼養犬種之偏好。在 ER 與 PR 相關表現，由目前所分析 35 個病例中，ER 的陽性率為 25.7% (9/35) 其中良性佔 33.3% (5/15)，惡性佔 20.0% (4/20)，PR 的陽性率為 85.7% (30/35) 其中良性佔 93.3% (14/15)，惡性佔 80.0% (16/20)；就兩者於腫瘤中共同表現的情形，ER+PR+ 為 22.9% (8/35)，ER+PR- 為 2.9% (1/35)，ER-PR+ 為 62.9% (22/35)，ER-PR- 為 11.4% (4/35)。HER-2/neu 於 79 例犬乳腺腫瘤中之表現，具過度表現有 42 例，佔 53.2%，其中惡性病例為 24 例，佔 51.1% (24/47)，良性病例有 18 例，佔 56.3% (18/32)，在 18 例良性病例中，Benign mixed tumor 佔 12 例 (12/79)，佔所有病例 15.2%。本研究共進行 39 例犬乳房腫瘤病例術後追蹤，22 例惡性病例存活時間間期為 1 個月至 3 年，平均 12.7 個月，63.6% (14/22) 病例存活時間少於一年，因腫瘤死亡者死亡率為 59.1% (13/22)，17 例良性病例為 1 年至 3.5 年，平均為 22.7 個月，100% (17/17) 存活時間一年以上 (一年者 11.8% (2/17)、一年以上未滿兩年佔 41.2% (7/17)、兩年以上未滿三年佔 29.4% (5/17) 及三年以上佔 17.7% (3/17))。免疫組織化學染色結果顯示惡性犬乳腺腫瘤較良性腫瘤 ER 與 PR 表現較差，HER-2/neu 過度表現比例高 (相似於人乳癌)，術後存活時間則較良性平均約短 10 個月。

英文摘要

Keywords : Canine mammary cancer, Prognostic factors, ER, PR, Immunohistochemistry.

Mammary gland tumor is a spontaneous and common disease in aged dogs. In the past decades, canine mammary gland tumor has been chosen as a potential etiological, pathogenetic, and therapeutic model for human breast tumor, but very little or limited studies is known about the mammary gland tumor in Taiwan. A total of 435 canine tumors during a 6-year period (1995-2002) was collected and analyzed. Mammary tumors (32.0%, 139/435) were second to the skin and soft tissue tumors (45.3%; 197/435). Based on the sex, it was listed the most common neoplasm in the female dogs (48.2%; 132/274) and the affected mammary glands were mostly located in the 4th and 5th pairs. The malignant type was more than benign type (1.1:1) and over 50% of malignant tumors showed the evidence of angiolymphatic invasion by pathological examination. In histopathological classification according to WHO standard classification(1999), benign mixed tumor(42 cases, 30.2 %) was the most common and followed by tubulopapillary carcinoma (37 cases, 26.6%) and complex carcinoma(18 cases, 13.0%). In the present study, 10 to 12 years old dogs(47 cases, 33.8 %) were predisposed to have tumor development, followed by 7 to 9 years old (40 cases, 28.8%) and 4 to 6 years old (26 cases, 18.7%) . Sex prevalence showed that females and non-ovariectomy (118 cases, 84.9%) were predominant. Owing to the living environmental limitation, small breed dogs including Mongrel(54 cases, 38.9%) and Maltese(17 cases, 12.2%), were popular and more liable to present tumor than other breeds in Taiwan. A total of 35 cases were analysed immunohistochemically for hormone receptors and oncogen expression. The ER positive rate was 25.7% (9/35) including 33.3% (5/15) of benign cases and 20.0% (4/20) of malignant cases. PR positive rate was 85.7% (30/35) including 93.3% (14/15) of benign cases and 80.0% (16/20) of malignant cases. The ratios that both ER and PR positive (ER + PR +) was 22.9% (8/35) , ER + PR - was 2.9% (1/35) , ER - PR + was 62.9% (22/35) , and ER - PR - was 11.4% (4/35) . The HER-2/neu overexpression rates were 53.2% (42/79) which consisted of 51.1% (24/47) of malignant cases and 56.3%(18/32) of benign cases. Among the benign tumors, benign mixed tumor was diagnosed in 12 cases and HER-2/neu overexpression was 15.2%. Retrospective study of the survival time was evaluated in 39 cases. The malignant and benign survival intervals were 1 to 36 month(12.7 months in average) and 12 to 42 months(22.7 months in average). In malignant cases, 63.6% (14/22) of survival time was less 1 year, and mortality caused by tumor recurrence was 59.1%(13/22). In 17 dogs with benign tumors, survival time was all over 1 year. On conclusion, the malignant tumors had less expression of ER and PR and shortening survival time than benign cases, but HER-2/neu overexpression was inconclusive.

前言、研究目的及文獻探討

本研究計畫主要在探討自發性犬乳癌之發生以及分析其預後相關因子與實際存活期與再發率等臨床資料相互印證，並與人類乳癌相互比較，以提供：(1) 作為犬乳癌預後評估及治療選擇依據，(2) 評估作為研究人類乳癌動物模式之適用性。

本研究擬就預後因子方面，分成以下三大類進行探討。

- ✓ 臨床資料分析 (Clinical data analysis)
- ✓ 組織病理學研究 (Histopathological studies)
- ✓ 賀爾蒙受器之表現 (Hormone receptor expression)

一、犬乳房腫瘤簡介

乳房腫瘤是婦女及犬好發之腫瘤，根據本實驗室 1995 年至 2001 年 403 例犬腫瘤資料庫，發現乳腺腫瘤佔所有腫瘤統計中的 30.5% (123/403)，僅次於皮膚軟組織的 42.7% (172/403)。單以母犬腫瘤統計，則佔 46.9% (114/243)，高居第一位 (劉, 2000)，與國外文獻中記載，乳腺腫瘤亦是母犬最常見的腫瘤，約占母犬所有腫瘤 52% (Vail et al., 2000)，其比例極為相近。目前國內與國外犬乳腺腫瘤治療都以外科手術為主，但手術後都有高轉移率及再發率 (Ahern et al., 1996; Allen et al., 1989; Gobello et al., 2001; MacEwen et al., 1996; Moulton et al., 1990)。依生長位置統計，多見於第四對與第五對乳腺 (劉, 2000)，罹患犬種並無差異性，好發年齡為 7-14 歲 (劉, 2000)，其中惡性與良性比例約為 5:4，顯示以惡性居多，而且在施行外科手術切除時，超過 50% 的病例已有轉移 (劉, 2000)。依據衛生署公佈八十九年度國人癌症統計 (行政院衛生署, 2001)，婦女乳癌死亡率高居女性癌症第五位，其發生率有越來越高，且發生年齡亦有年輕化之趨勢。我國婦女罹患乳癌的高危險年齡為 45 至 49 歲 (行政院衛生署, 2001)，而犬隻則為 7 至 14 歲 (劉, 2000)，由此可見人與犬乳房腫瘤是中老年期容易罹患的疾病之一。綜合上述，犬乳腺腫瘤具有：(1) 相似於人類的高發生率；(2) 為自發性之腫瘤；(3) 相較其他動物使用人為誘發方式 (Sukumar et al., 1995)，犬應該更適合作為人類乳房腫瘤防治之研究。由於乳癌是國人婦女及中老年犬重要的疾病，故研究犬乳癌的發生、診斷、預後及治療，不僅可直接提供作為犬乳癌防治之實用資料，而且極有潛力應用於人類乳癌防治之相關研究。基於前述，有許多重要課題仍待研究，而本研究擬就預後因數方面進行探討。

另外，其他文獻針對犬乳腺腫瘤發生近況，提出犬乳腺腫瘤是最常發生在母犬之腫瘤 (Misdrop et al., 2002; Moulton et al., 1990)，發生率約為千分之二 (Dorn et al 1968)，或年發生率約為十萬分之兩百 (Schneider, 1970)。惡性與良性腫瘤比例為 1:1，且多好發於第四對及第五對乳腺 (圖 1-1)，佔 65~70%。其腫瘤發展影響因數眾多，其中包括年齡、高脂肪飲食與肥胖、絕育時間與內源性或外源性動情素或助孕素供給，整體來說，以賀爾蒙因數對犬乳房腫瘤之形成影響最大。

二、原因

1.2.1 荷爾蒙及生長因數

在母犬早期進行卵巢切除術 (ovariectomy)，可有效防止乳腺上皮癌發生 (Schneider et al., 1969)。在腫瘤細胞質內可測得賀爾蒙濃度，但不盡然表示組織正進行腫瘤新生 (tumorigenesis) (Rutteman, 1990)。於犬隻注射 progestin，可輕微引起乳腺良性增殖，但不會造成惡性乳腺

腫瘤 (Misdrop, 1988)。關於犬隻供給動情素與助孕素之毒性研究，結果顯示延長供給合成性動情素 (synthetic estrogen) 時間並不會增加乳腺腫瘤發生率，但長期以黃體激素 (progesterone) 或合成性助孕素 (synthetic progestin) 治療，可引發乳腺增生或造成良性乳腺腫瘤 (Giles et al., 1978; El Etreby et al., 1979)。在貓發生良性纖維瘤樣變化或增生 (Benign fibroadenomatous change or hyperplasia) 多因內源性助孕素 (妊娠期間) 或外源性助孕素所引起 (Allen, 1973; Hinton et al., 1977; Hayden et al., 1981)。

在一些研究指出，動情激素受體 (estrogen receptor; ER)、助孕激素受體 (progesterone receptor; PR) 可發現於正常犬乳腺組織當中 (Rutteman et al., 1986; Rutteman et al., 1990) 或發生乳腺腫瘤患犬，良惡性皆可呈現 ER 與 PR 陽性，其比率範圍為 40~60% (Hamilton et al., 1977; Monson et al., 1977; Raynaud et al., 1981; McEwen et al., 1982; Elling et al., 1983)。

1.2.2 飲食

相似於人類，動物高脂肪飲食與肥胖已被推測與乳癌發生有關，在犬隻高脂肪飲食或者超過一年以上之肥胖均可增加罹患乳腺癌機會，但在 9~12 月齡即進行絕育之瘦母犬，即使絕育後之肥胖，亦不會增加罹患乳腺腫瘤機率 (Sonnenschein et al., 1991)。

1.2.3 品種

在一研究統計臘腸犬 (dachshund) 及波音達獵犬 (pointer)，具較乳腺腫瘤發生高危險率 (McVean et al., 1978)。另一篇報告則指出喜樂蒂牧羊犬 (collie) 與拳師犬 (boxer) 較少危險率 (Howard et al., 1965)。日本一研究統計 175 隻母犬，好發犬品種依序為馬爾濟斯犬 (Maltese)、混種犬 (Mongrel)、約克夏犬 (Yorkshire terrier)、貴賓犬 (Poodle) 及西施犬 (Shih Tzu)。顯示好發品種可因區域性喜好飼養之犬種習慣而有所不同。

三、診斷

犬乳腺腫瘤是一種自發性且常見動物腫瘤，且只常見於犬貓而未常被報告於其他動物，常以單一或多發性結節 (nodule) 形成，其形態多相同或出現不同組織學形態，並且在不同乳腺中發生。惡性之犬乳腺腫瘤可能生長快速及潰瘍 (ulceration)，並造成患畜局部淋巴結腫大、惡病質 (emaciation)、呼吸困難 (dyspnea) 等症狀；而良性犬乳腺腫瘤具有良好界限之病灶、生長速度慢為其特徵，時常在手術取下來之組織，經組織病理學檢查單純為增生 (hyperplasia) 或發育不良 (dysplasia) (Allen et al., 1986; Hellmén et al., 1989)。

Papillary-cystic 形態之良性犬乳腺腫瘤，經過長時間後亦可能轉移至局部淋巴結 (Hampe et al., 1974; Misdrop et al., 1972)，另外一些組織學上構造較複雜或呈現混合性構造之良性腫瘤，亦會發生意料之外的轉移 (Hampe et al., 1974; Misdrop et al., 1973)。而高度分化之骨肉瘤形態 (osteosarcoma) 之犬乳腺腫瘤，除了在週邊組織表現之多形態之類骨母細胞 (osteoblastlike cell) 外，其餘均較相似骨瘤 (osteoma)，這樣的情況約 10% 的病例會被誤診為惡性腫瘤 (Hampe et al., 1974)。

臨床上 75% 病例為單一腫瘤，25% 為多發性腫瘤 (Withrow et al., 1996)，良性者體積多較小，有良好界限，觸診感覺為堅實樣。發生位置約 65~70% 發生在第四對及對五對乳腺 (圖 1-1)。惡性者可能會發生潰瘍或產生發炎現象，產生轉移至局部淋巴結造成腫大，並可能引起肢端水腫 (Withrow et al., 1996)。

其餘相關工作包括理學檢查、例行血液及血清生化檢查，主要是為了規劃其手術麻醉計畫，另外在犬需特別注意凝血功能，因為 inflammatory carcinoma 時常伴隨散播性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation) (Withrow et al., 1996)。

胸腔 X 光學檢查用於評估胸腔內是否因轉移而造成肺臟轉移及氣管支氣管淋巴結腫大 (圖 1-2)，另外一進行腹腔放射線檢查，一些發生第四對及第五對乳腺腫瘤病例，可能轉移至內腸骨淋巴結 (internal iliac lymph node) (Withrow et al., 1996)。有文獻指出，利用細針抽吸法 (fine-needle aspiration) 進行生體細胞學檢查 (Biopsy)，以區別腫瘤之良惡性，效果並不顯著，同時亦無改變手術治療方式 (Allen et al., 1986)。

四、治療

1.4.1 外科手術

犬乳腺腫瘤最主要治療方式，在一文獻提及 144 隻犬乳腺腫瘤患犬，比較 Simple mastectomy 與 Radical mastectomy，發現兩者之再發率 (recurrence rate) 與存活時間 (survival time) 並無不同 (MacEwen et al., 1985)。

Lumpectomy or Nodectomy 通常應用於較小 (小於 0.5 公分)、堅實 (firm) 及淺層 (superficial) 之良性腫瘤。直接切開皮膚取出腫塊，保留大部分周邊乳腺組織。Mammectomy 應用於大於 1 公分以上之腫瘤，切除腫瘤所在位置及周邊乳腺組織，甚至皮膚，但仍保留淋巴系統。Regional mastectomy 依據腫瘤位置之淋巴系統，切除腫瘤及匯入該淋巴系統之所有乳腺與所有淋巴系統 (Wilkinson, 1971; Sautet et al., 1992)。前胸乳腺 (cranial thoracic; gland 1)、後胸乳腺 (caudal thoracic; gland 2) 及前腹乳腺 (cranial abdomen; gland 3) 之淋巴系統匯入腋下淋巴結及前胸淋巴結 (cranial sternal lymph nodes)；前腹乳腺 (cranial abdomen; gland 3)、後腹乳腺 (caudal abdomen; gland 4) 及鼠蹊乳腺 (inguinal; gland 5) 之淋巴系統匯入鼠蹊淋巴結及腸薦淋巴結 (medial iliac lymph node)。Unilateral or bilateral mastectomy 應用於單一或多發之大型腫瘤，切除單側或雙側之腫塊、乳腺組織及所有淋巴系統。依據文獻本術式優點為較 lumpectomy 及 mammectomy 快速，但治療結果並不會顯著增加患畜存活時間 (Ferguson RH, 1985)。

1.4.2 化學療法與輻射線療法

目前無報告說明有效或輔助治療之化學療法在犬乳腺腫瘤具有療效；但有文獻利用乳腺腫瘤細胞株測試 Doxorubicin 可收致抗腫瘤效果 (Sartin et al., 1993)。輻射線療法可應用於無法手術及炎症性上皮癌之患犬，但短期內死亡率仍高 (Misdrop et al., 2002)。

1.4.3 賀爾蒙療法與子宮卵巢切除術

使用抗動情激素製劑 (Antiestrogen)，例如 Tamoxifen，相關文獻指出其應用於犬乳腺腫瘤細胞株時，可獲得抑制其增殖活性之效果 (Sartin E et al., 1993)。有些文獻之結果表示效果有限 (Kitchell et al., 1992; Morris et al., 1993)。其中一研究 (Kitchell et al., 1992) 使用 tamoxifen 劑量範圍為 0.18-1.0 mg/kg，平均 0.42mg/kg，於七隻無法動手術或已發生轉移之患犬，結果其中五隻可獲得控制反應，平均存活時間為四個月，臨床上毒性反應為外陰部腫大 (vulvar swelling)、陰道分泌物增加 (vaginal discharge)、失禁 (incontinence)、尿道感染 (urinary tract infection)、子宮蓄膿 (pyometra) 及發情現象 (estrus)。故 Tamoxifen 對於患犬來說具有嚴重

之副作用，不建議應用於犬隻。而惡性犬乳腺腫瘤輔助以子宮卵巢切除術進行治療，並無顯著增加治療結果 (Rutteman, 1990)。

五、預後

腫瘤預後和宿主特徵有著一些重要關係，在一些研究指出犬乳腺腫瘤類型在早期是一個重要的獨立因數 (Bostock, 1975; Else et al., 1979; Hellmén et al., 1993; McEwen et al., 1985; Misdorp et al., 1976; Parodi et al., 1983; Schneider et al., 1969; Shofer et al., 1989; Yamagami et al., 1996)，惡性程度以肉瘤 (sarcoma) 為最，其次單純性上皮癌 (simple carcinoma)，再為複合性上皮癌 (complex carcinoma) (Else et al., 1979; Misdorp et al., 1976; Parodi et al., 1983)。其他研究也指出肉瘤 (Sarcoma) 是最惡性的腫瘤形態 (Hellmén et al., 1993)。單就上皮癌 (Carcinoma) 類別來比較其惡性程度，則以回變性上皮癌 (anaplastic carcinoma) 為最，其次依序為堅實性上皮癌 (solid carcinoma)、管狀乳突性上皮癌 (tubulopapillary carcinoma)、非侵潤性上皮癌 (non-infiltration carcinoma) (Bostock, 1975; WHO, 1999)。一項在 Beagle 犬隻的研究，指出腺管類型上皮癌 (ductular carcinoma) 最常發現轉移，且較腺體性上皮癌 (adenocarcinoma) 易引起死亡 (Benjamin, 2000)。

相關報告指出乳腺腫瘤細胞學 (Gilbertson et al., 1983) 或組織學 (Hellmén et al., 1993; Misdorp et al., 1976; Parodi et al., 1983; Shofer et al., 1989) 上惡性等級愈高，通常伴隨著預後不良的指標。其他文獻常見之預後因數包括 S-phase 升高 (Hellmén et al., 1993)、飲食中來自蛋白質和脂肪之高熱量 (Shofer et al., 1989)、缺乏賀爾蒙受體 (Hellmén et al., 1995) 以及肌上皮細胞 (myoepithelial cell) 活性增加而 luminal 上皮細胞活性缺乏 (Griffey et al., 1993)，以上均與預後不良有相當程度之關係。

1.5.1 臨床基礎資料與預後之關係

國外文獻指出使用外科手術治療的型式、是否有淋巴結轉移、化學療法效果等因數對預後並無顯著影響，而分析相關腫瘤生長模式、臨床分期、腫瘤大小、是否涉及皮膚等因數，對於預後則具有顯著意義 [Misdorp et al., 1976]。另外文獻亦指出腫瘤大小與預後有關，腫瘤大者其預後較差；有淋巴結轉移者，其兩年期的存活率則較未轉移者低 [Yamagami et al., 1996]。至於節育時間對犬乳腺腫瘤發生之影響，針對兩年期之存活率，腫瘤切除前節育與切除腫瘤同時進行節育，兩者並無顯著差異 [Yamagami et al., 1996]。

文獻上具顯著意義之預後因素有組織學形態 (histologic type)、侵犯等級 (degree of invasion)、腫瘤周邊淋巴細胞活性 (lymphoid cellular reactivity)、腫瘤大小 (tumor size)、年齡增加 (increasing age at diagnosis)、淋巴結侵犯 (lymph node involvement)、賀爾蒙受體活性 (hormone receptor activity)、潰瘍 (ulceration)、S 期率 (S-phase rate) (Martin et al., 1984; Ferguson, 1985, MacEwen et al., 1985; Kurzman et al., 1986; Misdorp et al., 1979; Hellman et al., 1993; Misdorp et al., 1971) (表 1-1)。

1.5.2 賀爾蒙受體與預後之關係

利用免疫組織化學染色 (Immunohistochemistry; IHC) 探討乳腺腫瘤細胞內動情素受器 (estrogen receptor; ER) 及黃體素受器 (progesterone receptor; PR) 之表現。本法已實際應用於婦女乳癌荷爾蒙接受器的測定，目的在提供病人腫瘤的輔助治療方式的依據 [Allred et

al., 2001; Chung et al., 1995; Sartin et al., 1992〕。文獻指出，偵測 595 例人類乳癌組織，有 66.6% 有 ER 表現，分化差的乳癌，其 ER 及 PR 的表現較分化佳者有顯著意義的減少〔Allred et al., 2001〕，故若呈現 ER 及 PR 陽性者，則在手術後使用 Antiestrogen 製劑治療效果顯著，而且預後良好。國內研究婦女乳癌 ER、PR 之表現，分別具有 46.2% 及 43.1% 之陽性率，與國外報告有類似的結果〔Chung et al., 1995〕。而關於犬乳腺腫瘤 ER 的檢查，使用 H222 抗體的 IHC 法，可用以偵測福馬林固定後組織，而且與新鮮冷凍組織的結果不相上下〔Graham et al., 1999〕。又組織學惡性、具淋巴結轉移或具有皮膚潰瘍的犬乳腺腫瘤，與良性腫瘤比較，其 ER 的表現呈有意義的減少〔Nieto et al., 2000〕。其他研究犬乳癌組織中 ER 及 PR 的表現，指出單獨存在 ER 或同時存在 ER 及 PR 者，有較長存活期；僅存在 PR 者次之；而 ER 或 PR 均不存在者，則存活期較短（Sartin et al., 1992）。這些結果顯示與人類乳房腫瘤在使用抗賀爾蒙治療〔朱 等, 2001; Morris et al., 1993〕及預後因數上，有頗為類似之處。

動情激素受體在婦女乳癌臨床上為一個重要指標，提供病患重要之預後訊息（Brooks et al., 1982）。在母犬，ER 分析也提供犬乳腺腫瘤預後價值（Rutteman et al., 1990; Sartin EA et al., 1992）。在早期，分析 ER 皆使用放射線同位素（radiolabeled ligand）方法進行測定（Jordan et al., 1986; Sartin EA et al., 1992）。至今發展出敏銳度高之免疫組織化學染色，利用高特異性單株抗體直接測定 ER 蛋白質之表現，取代放射線同位素法評估乳癌賀爾蒙受體之標準方法（由 Health Consensus Conference 頒布）（McCarty et al., 1985），此法亦較放射線同位素法表現出幾項優點（De Lena et al., 1988; Jordan et al., 1986; Kell et al., 1993; McCarty et al., 1985; de Mascarel et al., 1995; Mosood, 1992; Molino et al., 1995; Pascal et al., 1986; Pertschuk et al., 1990; Rutteman et al., 1986）：

1. 可快速方便應用於例行組織病理學診斷程式。
2. 精確鑑定組織構造（腫瘤或非腫瘤）與賀爾蒙受體表現。
3. 由組織直接取得賀爾蒙受體表現訊息。

ER 是人類乳癌病患治療預後的指標，但在賀爾蒙治療無效的 ER+ 之 invasive breast carcinoma 則須進行 PR 鑑定，生理學上 PR 是藉由 ER 誘發，故 PR 成為更良好的賀爾蒙療法效果指標（Clark and McGuire, 1983），且後續相關研究資料顯示 PR 作為早期乳癌預後指標較 ER 佳（Clark et al., 1983）。

1.5.3 HER-2/neu 與預後之關係

HER 2/neu (c-erb B-2) 基因位於人類第十七對染色體長臂，可以製造 185kD 的膜蛋白質，具有生長因數受器（growth factor receptor）的功能，為了偵測此基因是否有擴增及蛋白質是否有過度表現（overexpression），可分別應用南方墨點雜交法（Southern blot）、PCR 及 IHC、西方墨點雜交法（Western blot）及螢光原位雜交法（Fluorescence *in situ* hybridization; FISH），結果顯示有 20-30% 的乳癌病患具有此基因擴增（Amplification）或過度表現（overexpression）的情形，表示預後不良、再發期短及存活期短〔朱 等, 2001; Tsuda et al., 2001〕。其餘文獻亦指出 HER-2/neu 主要表現於犬原發性惡性乳腺腫瘤且未侵犯血管即發生局部淋巴結轉移〔Ahern et al., 1996〕。同一研究中在犬乳癌細胞株中 HER 2/neu 的表現指出，此基因的過度表現會出現於腫瘤轉移之前，而且與轉變成惡性腫瘤有關。此外，分析 HER 2/neu 除了可作為人類乳癌相關之預後訊息外，也是作為使用單株抗體 Herceptin 治療之依據〔朱 等, 2001〕。在貓惡性乳腺腫瘤及細胞株中，則無 HER-2/neu 的表現（Minke et al., 1991）。

1.5.4 存活時間與存活率

惡性犬乳腺腫瘤經過治療之後比較良性腫瘤病例治療後，存活時間顯著少了許多，約只有 25%至 40%患畜存活時間可以超過兩年，惡性病例者平均存活時間範圍為 4 ~ 17 個月 (Bostock, 1975 ; Else et al., 1979 ; Hellmén et al., 1993 ; McEwen et al., 1985 ; Misdorp et al., 1976 ; Parodi et al., 1983 ; Schneider et al., 1969 ; Shofer et al., 1989 ; Yamagami et al., 1996)。在一研究中，追蹤 154 隻犬乳腺腫瘤患犬在接受 mastectomy 與卵巢子宮切除術 (ovariohysterectomy ; OHE) 後，其平均存活時間為 8.4 個月 (Fowler et al., 1974)。其餘研究中只接受 mastectomy 者，其平均存活時間為 8 及 10 個月 (Brodey et al., 1983)

六、分類方法

主要為三種分類方式：依據組織發生 (histogenetic)、依據描述形態 (descriptive morphologic) 及依據預後 (prognostic)。相關文獻主張依據組織學形態進行分類 (Destexhe et al., 1993 ; Fowler et al., 1974)，但對於許多乳腺腫瘤特殊形態細胞仍無法明確提供來源分析。

世界衛生組織針對犬乳腺腫瘤分類方法主要依據描述形態學 (descriptive morphology)，其依據歐洲及美國許多臨床上(預後)及研究上(黃體激素)之結果，作為其分類之依據 (WHO, 1999)。分類之常見犬乳腺腫瘤惡性度為最者依序為 simple anaplastic carcinoma、simple carcinoma 之 solid carcinoma、simple carcinoma 之 tubulopapillary carcinoma、complex carcinoma (two cell type)、noninfiltrating carcinoma。

1999 年世界衛生組織 (World Health Organization ; WHO) 將犬乳房腫瘤重新分類，其目的在於統一名詞用語、建立其適切性及易與人類乳房腫瘤比較 [WHO, 1999]，因此依據 1976 年 WHO 公佈的犬乳房腫瘤診斷標準，實有重新加以分類的必要。此外判讀的項目應包括組織病理學特徵、有絲分裂 (Mitosis)、血管新生作用 (Angiogenesis)、是否入侵血管淋巴系統入侵 (Angiolymphatic invasion) 等項目 [Allred et al., 2001]。組織學上特徵明顯呈現惡性，或懷疑為惡性者，甚至於證明其已發生轉移之犬乳腺腫瘤者，在不同文獻中提及之比率為 10 : 1 到 2 : 1 (Bostock, 1975)

另一文獻評估 203 隻乳腺腫瘤患犬，依據組織學形態將犬乳腺腫瘤分為四個等級 (Gilbertson et al., 1983)：

Histologic grade 0：腫瘤惡性增殖僅限於乳腺管腔內，如 in situ carcinoma。

Histologic grade I：腫瘤惡性增殖穿過乳腺管腔進入周邊基質內，但無侵犯周邊血管或淋巴組織。

Histologic grade II：已經侵犯周邊血管或淋巴組織，或以轉移至局部淋巴結 (regional lymph node)。

Histologic grade III：已具有病理上廣泛轉移 (distant metastasis) 之證據。

七、研究目的

目前犬乳腺腫瘤為母犬最常發生之腫瘤，亦常見於犬隻老年性疾病當中，在各大醫院、診所門診中亦屬常見，而國內飼養犬隻品種、飼養環境與歐美國家炯異，較相似於日本，但至今國內外對於犬乳腺腫瘤臨床基礎資料、腫瘤賀爾蒙受體、腫瘤惡性指標 HER-2/neu、存活時間與存活率，均未有完整之合併性分析。另外也因為飼養寵物的人口急速增加以及對於

伴侶動物醫學的日益重視，關於伴侶動物腫瘤醫學廣大研究空間仍有待開創，因此，提供犬乳腺腫瘤之預後相關分析，實為一個重要課題，同時分析犬乳腺腫瘤賀爾蒙受體之表現，可作為日後提供賀爾蒙療法控制腫瘤再發之治療資訊，分析腫瘤惡性指標 HER-2/neu 之表現，亦作為使用抗腫瘤藥物 Herceptin 治療犬乳腺腫瘤之指標，另外，預後資訊亦提供臨床獸醫師面對相關病例診治時，能確實掌握良惡性腫瘤之發展特性，以提供患畜最及時與確切之治療，並提供畜主相關資訊。為此，本研究收集犬乳腺腫瘤臨床病例及建立對預後之分析評估資料。本研究目的如下：

- 一、提供犬乳癌預後因素之相關性，並提供作為臨床診治之參考。
- 二、分析賀爾蒙受體與 HER-2/neu 之表現，以作為日後犬乳腺腫瘤治療上判定之指標。
- 三、回溯追蹤相關病例術後存活時間及存活率，並統計分析臨床資料，作為臨床醫師及畜主在面對犬乳腺腫瘤疾病時，提供應注意之相關訊息。
- 四、綜合分析臨床資料項目、ER 與 PR 之表現、HER-2/neu 之表現及術後存活時間，分析其間是否具有相關性。

表 1-1 犬惡性乳腺腫瘤相關預後因子（世界衛生組織，1999）

Characteristics	Statistical studies numbered according to the references											
	3	6	13	13	18	22	22	25	29	30	30	35
	x	x	x	xx	x	x	xx	x	x	x	xx	x
◇ Age			+	+		—			+			
◇ Delay	—	—		—		—	—					
◇ Tumor site		—	—	—		—	—	+				
◇ Size, volume	+	—	—	—	+	+	+	+				+
◇ Tumor type	+	±	+	+		+	+	+	—	+	+	±
◇ Infiltration soft tissue, skin	+	+	+	—		+	+	+		+	—	+
◇ Vascular invasion				—		—	—	+				
◇ Histological grade of malignancy						+	±	+		+	+	
◇ Positive lymph nodes			+	—		—	—	+	—			+
◇ Completeness of excision								+		+	—	
◇ Local recurrence										+	+	
◇ Distant metastasis												+

X) Unifactorial study

XX) Multifactorial study



圖 1-1 犬乳腺腫瘤肉眼圖，其發生位置為左側第四及第五乳腺（圖 A，箭頭）與右側第四及第五乳腺（圖 B，箭頭）。

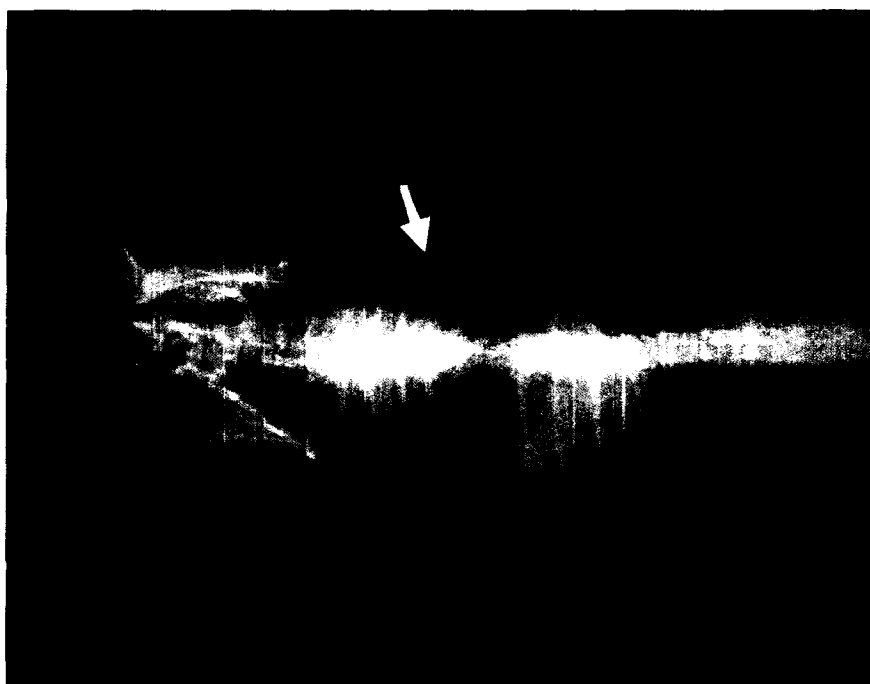
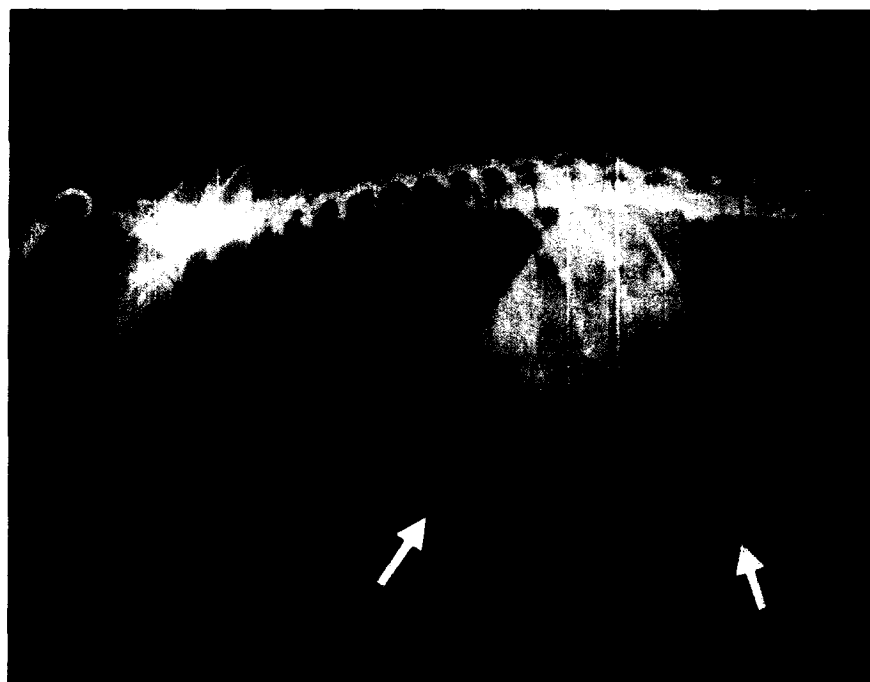


圖 1-2 犬乳腺腫瘤X光學攝影圖。左側為頭部，右側為尾部，乳腺區域呈現高密度之軟組織影像及骨骼構造之影像，如圖A（Lateral view）與圖B（Ventral-Dorsal view）箭頭指示處。

參考文獻

1. 朱瑞民，謝懿琦，劉振軒，龐飛。台灣地區動物腫瘤發生之分析。中華獸醫誌。18：253-260。1992。
2. 丁肇泰。免疫組織染色法於動物腫瘤診斷之應用。國立台灣大學獸醫學研究所碩士論文。臺北。1995。
3. 沈明來。生物統計學入門。九州。臺北市。1995。
4. 劉振軒、何逸遷、張文發、祝志平、王綉真。組織病理染色技術與圖譜。台灣養豬科學研究所。竹南。1996。
5. 劉振軒，王綉真，蘇豐振，傅千惠。改良式免疫組織化學染色技術應用於福馬林液固定與石臘包埋豬組織之研究。中華獸醫誌 23：523-530, 1997。
6. 劉振軒、許永祥、祝志平、葉祥森、賴明淙、王綉真。免疫組織化學染色技術與圖譜。台灣養豬科學研究所。竹南。1999。
7. 行政院衛生署九十年度女性癌症死亡原因統計，衛生統計（二）生命統計，2001。
8. 劉佳遠。台灣地區犬腫瘤發生之研究。國立台灣大學獸醫學系學士論文。臺北。2000。
9. 劉振軒，梁鍾鼎，王綉真。改良式免疫組織化學染色技術應用於福馬林固定或酒精固定後石臘包埋豬組織之研究。中華獸醫誌 26：213-222, 2000。
10. 朱娟秀。乳癌病理診斷。台灣醫學 5：552-556, 2001。
11. Ahern TE, Bird RC, Bird AEC, Wolfe LG. Expression of the oncogene c-erbB-2 in canine mammary cancers and tumor-derived cell lines. Am J Vet Res 57: 693-696, 1996.
12. Allen HL. Feline mammary hypertrophy. Vet Pathol 10: 501-508, 1973.
13. Allen SW, Mahaffey EA. Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. J Am Anim Hosp Assoc 25: 540-546, 1989.
14. Allen SW, Prasse KW, Mahaffey L. Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. Vet Pathol. 23: 649-655, 1986.
15. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SAW. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. Endocr Relat Cancer 8: 47-61, 2001.
16. Benjamin SA. Epithelial mammary neoplasia in beagles: lifetime morbidity and mortality. Pathobiology of the Aging Dog. Washington, DC, ILSI, 2000.
17. Boldizar H, Szenci O, Muray T, Csenki J. Studies on canine mammary tumours. Acta Vet Hung 40：75-87, 1992.
18. Bostock DE. The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms. Eur J Cancer 11: 389-396, 1975.
19. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. Cancer Res 50: 4332-4337, 1990.
20. Brodey RS, Goldschmidt MA, Roszel JR. Canine mammary gland neoplasms. J Am Anim Hosp Assoc 19: 61-90, 1983.
21. Brooks SC, Singhakowinta A. Steroid hormones in breast cancer. In: Brooks SC, Singhakowinta A., editors. Special topics in endocrinology and metabolism, Vol. 4. New York: Alan R Liss, Inc, p. 29-67, 1982.

22. Chung CY, Chang TA, Lee CC. Immunohistochemical staining of estrogen and progesterone receptors in female breast carcinoma in paraffin sections. *J Biomed Lab Sci* 7 : 54-58, 1995.
23. Clark GM, McGuire WL. Progesterone receptors and human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 3: 157-163, 1983.
24. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in stage II breast cancer. *New Engl J Med* 309: 1343-1347, 1983.
25. Coene ED, Schelfhout V, Winkler RA, Schelfhout A, Roy NV, Grooteclaes M, Speleman F, De Potter CR. Amplification unit and translocation at chromosome 17q and c-erbB-2 overexpression in the pathogenesis of breast cancer. *Virchows Arch* 430: 365-372, 1997.
26. de las Mulas JM, Millan Y, Bautista MJ, Perez J, Carrasco L. Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change: and immunohistochemical study. *Res Vet Sci* 68: 15-21, 2000.
27. de las Mulas JM, Ordas J, Millan MY, de los Monteros AE, Reymundo C. Spontaneous basaloid adenomas of the mammary gland in four dogs: clinicopathologic and immunohistochemical features. *Vet Pathol* 39: 739-743, 2002.
28. de las Mulas JM, van Niel M, Millan Y, Blankenstein MA, van Mil F, Misdorp W. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. *Domest Anim Endocrinol* 18: 111-125, 2000.
29. de las Mulas JM, van Niel M, Millan Y, Ordas J, Blankenstein MA, Mil FV, Misdorp W. Progesterone receptors in normal, dysplasia and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. *Res Vet Sci* 72: 153-161, 2002.
30. De Lena M, Marzullo F, Simone G, Labriola A, Tommasi S, Petroni S, Paradiso A. Correlation between ERICA and DCC assay in hormone receptors assessment of human breast cancer. *Oncology* 45: 308-312, 1988.
31. De Mascarel I, Soubeyran I, MacGrogan G, Wafflart J, Bonichon F, Durand M, Avril A, Mauriac L, Trojani M, Coindre JM. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in 938 breast carcinomas. Concordance with biochemical assay and prognostic significance. *Appl Immunohistochem* 3: 222-231, 1995.
32. Dhaliwal GK, England GC, Noakes DE. Immunocytochemical localization of oestrogen and progesterone receptors in the uterus of the normal bitch during oestrus and metoestrus. *J Reprod Fertil Suppl* 51: 167-176, 1997.
33. Donnay I, Devleeschouwer N, Wouters-Ballman P, Leclercq G, Verstegen J. Relationship between receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in normal, dysplastic and neoplastic canine mammary tissues. *Res Vet Sci* 60: 251-254, 1996.
34. Donnay I, Rauis J, Devleeschouwer N, Wouters-Ballman P, Leclercq G, Verstegen J. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am J Vet Res* 56: 1188-1194, 1995.
35. Dorn CR, Taylor DON, Frye FL, Hibbard HH. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California I. Methodology and description of cases. *J Natl Cancer*

Inst 40:295-305, 1968.

36. El Etreby MF, Graf KJ. Effect of contraceptive steroids on the mammary gland of female dogs and its relevance to human carcinogenicity. *Pharm Ther* 5: 369-402, 1979.
37. Elling H, Ugenach FR. Simultaneous occurrence of receptors for estradiol, progesterone and dihydrotestosterone in canine mammary tumors. *J Cancer Res Clin* 105: 321-327, 1983.
38. Else RW, Hannant D. Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch. *Vet Rec* 296-304, 1979.
39. Ferguson RH. Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Animal Pract* 15: 501-511, 1985.
40. Fowler EH, Wilson GP, Koestner AA. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. *Vet Pathol* 11: 212-229, 1974.
41. Gerald M, Gartner F, Schmitt F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumors. *Vet Rec* 1: 403-406, 2000.
42. Gilbertson SR, Kurzman ID, Zachrau RE. Canine mammary epithelial neoplasms: Biological implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet Pathol* 20: 127-142, 1983.
43. Giles RC, Kwapiem RP, Geil RG, Casey HW. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational contraceptive steroids. *J Natl Cancer Inst* 60: 1351-1364, 1978.
44. Gobello C, Corrada Y. Canine mammary tumor: an endocrine clinical approach. *Compend Contin Educ Pract Vet* 23: 705-710, 2001.
45. Goede V, Fleckenstein G, Dietrich M, Osmers RG, Kuhn W, Augustin HG. Prognostic value of angiogenesis in mammary tumors. *Anticancer Res* 18: 2199-202. 1998.
46. Graham JC, O'Keefe DA, Gelberg HB. Immunohistochemical assay for detecting estrogen receptors in canine mammary tumors. *Am J Vet Res* 60: 627-630, 1999.
47. Griffey SM, Madewell BR, Dairkee SH, Hunt JE, Maydan DK, Higgins RJ. Immunohistochemical reactivity of basal and luminal epithelium specific cytokeratin antibodies within normal and neoplastic canine mammary glands. *Vet Pathol* 38: 155-161, 1993.
48. Guerin M, Barrois M, Terrier M-J. Overexpression of either c-myc or c-erbB-2 proto-oncogenes in human breast carcinomas: correlation with poor prognosis. *Oncogene Res* 3: 21-31, 1988.
49. Hamilton JM, Else RW, Forshaw P. Oestrogen receptors in canine mammary tumours. *Vet Rec* 101: 258-260, 1977.
50. Hampe JE, Misdrop W. Tumours and dysplasia of the mammary gland. *Bull World Health Organ*. 50: 111-133, 1974.
51. Hayden DW, Johnston SD, Kiang DT, Johnston KH, Barnes DM. Feline mammary hypertrophy / Fibroadenoma complex. Clinical and hormonal aspects. *Amer J Vet Res* 42: 1699-1703, 1981.
52. Hellmén E, Bergstrom R, Holmberg L, Spangberg IB, Hansson K, Lindgren A. Prognostic

- factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol* 30: 20-27, 1993.
53. Hellmén E, Lindgren A. The accuracy of cytology in diagnosis and DNA-analysis of canine mammary tumors. *J Comp Pathol* 101: 443-450, 1989.
 54. Hellmén E, Svensson S. Progression of canine mammary tumors as reflected by DNA ploidy in primary tumors and their metastases. *J Comp Pathol* 113: 327-342, 1995.
 55. Hinton M, Gaskell CJ. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy. *Vet Rec* 100: 277-280.
 56. Howard EB, Nielsen SW. Neoplasms of the boxer dog. *Amer J Vet Res* 26: 1121-1131, 1965.
 57. Jordan VC, Jacobson HI, Keenan EJ. Determination of estrogen receptor in breast cancer by using monoclonal antibody technology: results of a multicenter study in the United States. *Cancer Res (suppl.)* 46: S4237-40, 1986.
 58. Kell DL, Kamel OW, Rouse RV. Immunohistochemical analysis of breast carcinoma estrogen and progesterone receptors in paraffin-embedded tissue. *Appl Immunohistochem* 1: 275-281, 1993.
 59. King RJB. Oncogenes, repressor genes and viruses. In: King RJB, ed. *Cancer biology*. 2nd Pearson Education Press. London, England. 71-94, 2000.
 60. King RJB. Responding to the environment: growth regulation and signal transduction. In: King RJB, ed. *Cancer biology*. 2nd Pearson Education Press. London, England. 174-212, 2000.
 61. Kitchell BE, Fidel JL. Tamoxifen as a potential therapy for canine mammary carcinoma. *Proc Vet Cancer Soc* p.91, 1992.
 62. Kurzman ID, Gilbertson SR. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg* 1: 25-32, 1986.
 63. Lantinga-van Leeuwen IS, van Garderen E, Rutteman GR, Mol JA. Cloning and cellular localization of the canine progesterone receptor: co-localization with growth hormone in the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 75: 219-228, 2000.
 64. MacEwen EG, Harvey HJ, Patnaik A, Mooney S, Hayes AA, Tyrzman I, Hardy WD Jr. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *J Biol Respir Med* 4: 418-426, 1985.
 65. Martin PM, Cotard M, Mialot JP, Andre F, Raynaud JP. Animal model for hormone-dependent human breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 12: 13-17, 1984.
 66. Masood SM. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors in imprint preparations of breast carcinomas. *Cancer* 70: 2109-2114, 1992.
 67. May E, Mouriesse H, May-Levin F. Human breast cancer: identification of populations with a high risk of early relapse in relation to both oestrogen receptor status and c-erbB-2 overexpression. *Br J Cancer* 62: 430-435, 1990.
 68. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res* 51:3296-3303, 1991.
 69. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, Konrath J, McCarty KS Sr. Estrogen receptor analyses.

- Correlation of biochemical and immunohistochemical methods by using monoclonal antireceptor antibodies. Arch Pathol Lab Med 109: 716-721, 1985.
70. McEwen EG, Patnaik AK, Harvey HJ, Panko WB. Estrogen receptors in canine mammary tumors. Cancer Res 42: 2255-2259, 1982.
 71. McVean DW, Monlux AW, Anderson PS, Silverberg SL, Roszel JF. Frequency of canine and feline tumors in a defined population. Vet Pathol 15: 700-715, 1978.
 72. Minke JM, Schuurin E, Van den Berghe R, Stolwijk JAM, Boonstra J, Cornelisse C, Misdorp W. Isolation of two distinct epithelial cell lines from a single feline mammary carcinoma with different tumorigenic potential in nude mice and expressing different levels of epidermal growth factor receptors. Cancer Res 51: 4028-4037, 1991.
 73. Misdorp W. Canine mammary tumors: Protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. Vet Quarterly 10: 26-33.
 74. Misdorp W, Cotchin E, Hampe JF, Jabara AG, Von Sandersleben J. Canine malignant mammary tumours, I : sarcoma. Vet Pathol 8: 99-112, 1971.
 75. Misdorp W, Cotchin E, Hampe JF, Jabara AG, Von Sandersleben J. Canine malignant mammary tumours, II : adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinoma. Vet Pathol 9: 447-470, 1972.
 76. Misdorp W, Cotchin E, Hampe JF, Jabara AG, Von Sandersleben J. Canine malignant mammary tumours, III : special types of carcinomas, malignant mixed tumors. Vet Pathol 10: 241-256, 1973.
 77. Misdorp W, Hart AAM. Canine mammary cancer: I . Prognosis. J Small Anim Pract 20: 385-394, 1979.
 78. Misdorp W, Hart AAM. Prognostic factors in canine mammary cancer. J Natl Cancer Inst 56: 779-86, 1976.
 79. Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten DJ, ed. Tumor in domestic animal. 4th Iowa state Press. Iowa. 518-553, 2002.
 80. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corgnati A, Sperotto L, Martignoni G, Bonetti A, Nortilli R, Castelli P, Rodella S, Capelli P, Manfrin E, Pelosi G, Cetto GL. Estrogen receptors in 699 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. Breast Cancer Res Treat 34: 221-228, 1995.
 81. Monson KR, Malbica JO, Hubben K. Determination of estrogen receptors in canine mammary tumors, Amer J Vet Res 38: 1937-1939, 1977.
 82. Morris JS, Dobson JM, Bostock DE. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. Vet Rec 27: 539-42, 1993.
 83. Moulton JE. Tumors of the mammary gland. In: Moulton JE, ed. Tumor in domestic animal. 3rd University of California Press. Berkeley and Los Angeles, California, 518-553, 1990.
 84. Muto T, Wakui S, Takahashi H, Maekawa S, Masaoka T, Ushigome S, Furusato M. p53 gene mutation occurring in spontaneous benign and malignant mammary tumors of the dog. Vet Pathol 37: 248-53, 2000.
 85. Nerurkar VR, Chitale AR, Jalnapurkar BV, Naik SN, Lalitha VS. Comparative pathology of

- canine mammary tumours. *J Comp Path* 101: 389-397, 1989.
86. Nieto A, Pena L, Perez-Alenza MD, Sanchez MA, Flores JM, Castano M. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet Pathol* 37: 239-47, 2000.
 87. O'Reilly SM, Barnes DM, Campjohn RS. The relationship between c-erbB-2 expression, S-phase fraction and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 63: 444-446, 1991.
 88. Owen LN. A comparative study of canine and human breast cancer. *Invest Cell Pathol* 2(4): 257-275, 1979.
 89. Parodi AL, Misdorp W, Mialot JP, Mialot M, Hart AAM, Hurtrel M, Salomon JC. Intratumoral BCG and *Corynebacterium parvum* therapy of canine mammary tumours before radical mastectomy. *Cancer Immunol Immunother* 15:172-177, 1983.
 90. Pascal RR, Santeusano G, Sarrel D, Johnson CE. Immunohistological detection of estrogen receptors in paraffin-embedded breast cancers: correlatiuon with cytosol measurements. *Hum Pathol* 17: 370-375, 1986.
 91. Pterson MC, Dietrich KD, Danyluk J. Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 51: 556-567, 1991.
 92. Perez EA. HER-2 as a prognostic, predictive, and therapeutic target in breast cancer. *Cancer control* May/June 6(3): 1-10, 1999
 93. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Rong ZT, Thelmo WL, Fleisher J, Greene GL. Immunocytochemical estrogen and progestin receptor assay in breast cancer with monoclonal antibodies. *Cancer* 66: 1663-1679, 1990
 94. Philibert JC, Snyder PW, Glickman N, Glickman LT, Knapp DW, Waters DJ. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *J Vet Intern Med* 17(1): 102-106, 2003.
 95. Rabanal RM, Else RW. Immunohistochemical localisation of cytokeratin and vimentin intermediate filament proteins in canine mammary tumors. *Res Vet Sci* 56: 225-233, 1994.
 96. Raynaud JP, Cotard M. Spontaneous canine mammary tumors: A model for human endocrine therapy? *J Steroid Biochem* 15 201-207, 1981.
 97. Restucci B, Vico GD, Maiolino P. Evaluation of angiogenesis in canine mammary tumors by quantitative platelet endothelial cell adhesion molecule immunohistochemistry. *Vet Pathol* 37: 297-301, 2000.
 98. Rungsipipat S, Tateyama S, Yamaguchi R, Uchida K, Miyoshi N, Hayashi T. Immunohistochemical analysis of *c-yes* and *c-erbB-2* oncogene products and p53 tumor suppressor protein in canine mammary tumors. *J Vet Med Sci* 61: 27-32, 1999.
 99. Rutteman GR. Hormones and mammary tumor disease in the female dog: an update. *In Vivo* 4: 33-40, 1990.
 100. Rutteman GR, Misdorp W, Blankenstein MA, van den Brom WE. Oestrogen (ER) and progestin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states. *Br J Cancer* 58: 594-599, 1988.
 101. Rutteman GR, Willekes-Koolschijn N, Bevers MM, van der Gugten AA, Misdorp W.

- Prolactin binding in benign and malignant mammary tissue of female dog. *Anticancer Res* 6: 829-835, 1986.
102. Sartin EA, Barnes S, Kwapien RP, Wolfe LG. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *Am J Vet Res* 53: 2196-2200, 1992.
 103. Sartin EA, Barnes S, Kwapien RP, Toivio-Kinnucan M. Heterogenic properties of clonal cell lines derived from canine mammary carcinomas and sensitivity to tamoxifen and doxorubicin. *Anticancer Res* 13: 229-236, 1993.
 104. Saunders PTK, Millar MR, Williams K, Macpherson S, Bayne C, O'Sullivan C, Anderson TJ, Groome NP, Miller WR. Expression of oestrogen receptor beta (ER β I) protein in human breast cancer biopsies. *Br J Cancer* 86: 250-256, 2002.
 105. Sautet JY, Ruberte J, Lopez C. Lymphatic system of the mammary glands in the dog: An approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors. *Canine Pract* 17: 30-33, 1992.
 106. Schafer KA, Kelly G, Schrader R, Griffith WC, Muggenburg BA, Tierney LA, Lechner JF, Janovitz EB, Hahn FF. A canine model of familial mammary gland neoplasia. *Vet Pathol* 35(3): 168-177, 1998.
 107. Schneider R. Comparison of age, sex and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer* 26: 419-426, 1970.
 108. Schneider R, Dorn CR, Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and post-surgical survival. *J Natl Cancer Inst* 43: 1249-1261, 1969.
 109. Shofer FS, Sonnenschein EG, Goldschmidt MH, Laster LL, Glickman LT. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 13(1): 49-60, 1989.
 110. Sobczak-Filipiak M, Malicka E. Estrogen receptors in canine mammary gland tumors. *Pol J Vet Sci* 5(1): 1-5, 2002.
 111. Sonnenschein EG, Glickman LT, Goldschmidt MH, McKee LJ. Body conformation, diet and risk of breast cancer in pet dogs: A case-control study. *Amer J Epidemiol* 133(7): 694-702, 1991.
 112. Sukumar S, McKenzie K, Chen Y. Animal models for breast cancer. *Mutat Res* 333 : 37-44, 1995.
 113. Tsuda H, Akiyama F, Terasaki H, Hasegawa T, Kurosumi M, Shimadzu M, Yamamori S, Sakamoto G. Detection of HER-2/neu (c-erb B-2) DNA amplification in primary breast carcinoma. *Cancer* 92 : 2965-74, 2001.
 114. Vail DM, MacEwen EG. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest* 18: 781-792, 2000.
 115. Vermeirsch H, Simoens P, Hellemans A, Coryn M, Lauwers H. Immunohistochemical detection of progesterone receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. *Theriogenology* 53: 773-788, 2000.
 116. Vermeirsch H, Simoens P, Lauwers H, Coryn M. Immunohistochemical detection of

- estrogen receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. *Theriogenology* 51: 729-743, 1999.
117. Weijer K, Hart AA. Prognosis factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 70(4): 709-716, 1983.
 118. Wilkinson GT. The treatment of mammary tumors in the bitch and a comparison with the cat. *Vet Rec* 89: 13-16, 1971
 119. Winstanlet J, Cooke T, Murray GD. The long term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 63: 447-450, 1991
 120. Withrow SJ, MacEwen EG. Tumors of the mammary gland. In: MacEwen EG, Withrow SJ, ed. *Small animal clinical oncology*. 2nd ed. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 356-372, 1996.
 121. World Health Organization, Histological classification of mammary tumors of the dog and cat, 1999.
 122. Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. *J Small Anim Pract* 37: 462-4, 1996.
 123. Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J Vet Med Sci* 58: 1079-83, 1996.

研究方法

- ◇ **臨床資料分析 (Clinical data analysis) 及問卷調查 (內容如附件一):** 分析臨床病例必須包括品種、性別、年齡、體重、發情史、是否做過節育手術及時間、腫瘤發現時間、腫瘤生長速度、就醫時間、位置、質地、顏色、大小、外觀是否有潰瘍、是否做過胸腔 X-ray 檢查、化學療法紀錄等，資料必須由主治獸醫師、畜主、病理獸醫師三者共同配合以保持資料的完整性。
- ◇ **Immunohistochemistry 技術檢測石蠟包埋組織中 ER、PR 及 HER2/neu 之表現**
1. 利用 Xylene 去除 paraffin 和 100%、95%、75% alcohol 進行再水化 (rehydration) 及 PBS 清洗。
 2. 將含 Unmasking solution 之 400 ml PBS 以微波爐 (600 W to 750 W) 進行加熱至沸騰後，再將切片放入 15 分鐘。
 3. 室溫下冷卻及 PBS 清洗。
 4. 加入 3% H₂O₂, 10 min, 40°C 及以 running water 清洗 10 分鐘。
 5. 加入 serum blocking solution (10 % normal goat serum), 室溫, 10 分鐘及除去多餘的 normal goat serum (不需 PBS 清洗)。
 6. 加入 primary antibody 60 分鐘, 室溫及 PBS 清洗 10 分鐘/2 次。並除去多餘的 PBS。
 7. 加入 biotinylated Ab, 20 分鐘, 室溫及以 PBS 清洗 10 分鐘/2, 並除去多餘的 PBS。

8. 加入 streptavidin – peroxidase conjugate，20 分鐘，室溫及 PBS 清洗 10 分鐘/ 2 次。並除去多餘的 PBS。
9. 加入 DAB substrate solution，5-10 分鐘，室溫（observe under microscope and stop the reaction in water）及以 running water 清洗。
10. 以 Hematoxyline 進行 counterstain 10 秒及以 distilled water 清洗 10 分鐘。
11. 脫水（Dehydration）及封片。
12. 強度判定：由兩位病理獸醫師分別判讀。
 3+ => Strong；2+ => Complete；1+ => Incomplete；
 0 => Weak

統計學分析：統計上差異使用 Chi square test。Interobserver agreement 使用 kappa (κ) statistics。 κ 值表示意義如下：

<0.0 表示 Poor；0.00~0.20 表示 Slight；0.21~0.40 表示 Fair；0.41~0.60 表示 Moderate；0.61~0.80 表示 Substantial；0.81~1.00 表示 Nearly perfect

◇ 組織病理學檢查

主要依據 1999 年 WHO 公佈犬惡性乳腺腫瘤的之分類標準（Table 1）。

Table 1. Histological classification of mammary tumors of the Dog. (WHO 1999)

1. Malignant Tumors		Squamous cell carcinoma
Noninfiltrating (in situ) carcinoma		Mucinous carcinoma
Complex carcinoma		Lipid-rich carcinoma
Simple carcinoma		Sarcoma
Tubulopapillary carcinoma		Fibrosarcoma
Solid carcinoma		Osteosarcoma
Anaplastic carcinoma		Other sarcoma
Special types of carcinoma		Carcinosarcoma
Spindle cell carcinoma		Carcinoma or sarcoma in benign tumor
2. Benign tumors	3. Unclassified tumors	
Adenoma	4. Mammary Hyperplasias/Dysplasias	
Simple adenoma	Ductal hyperplasia	
Complex adenoma	Lobular hyperplasia	
Basaloid adenoma	Epithelial hyperplasia	
Fibroadenoma	Adenosis	
Low-cellularity fibroadenoma	Cysts	
High-cellularity fibroadenoma	Duct ectasia	
Benign mixed tumor		
Duct papilloma		

乳癌病理組織惡性度主要依據 Nottingham modification of the Scarff-Richardson 分類系統為準，此系統可以應用於所有侵襲性乳癌。此系統是依評估三項因子決定：(1) 癌細胞形成腺體構造程度 (1 至 3 分)，1 分代表形成腺體構造 >75%，2 分代表形成腺體構造程度 10% 至 75%，3 分代表形成腺體構造 <10%；(2) 癌細胞核惡性度 (1 至 3 分)，1 分代表小且單一細胞核，2 分代表癌細胞何有中等程度大小及形狀的變異，3 分代表癌細胞核有明顯程度大小及形狀的變異；(3) 分裂相的數目 (Mitosis) (1 至 3 分) 是以乳癌內癌細胞分裂最活躍區域連續 10 個高倍視野下所見到的分裂細胞數目來計算，只有確定分裂的細胞才計算，濃染 (Hyperchromatic)、核碎裂 (Karyorrhetic)、凋亡 (Apoptotic) 的細胞核則不計算在內。

九十一年進度

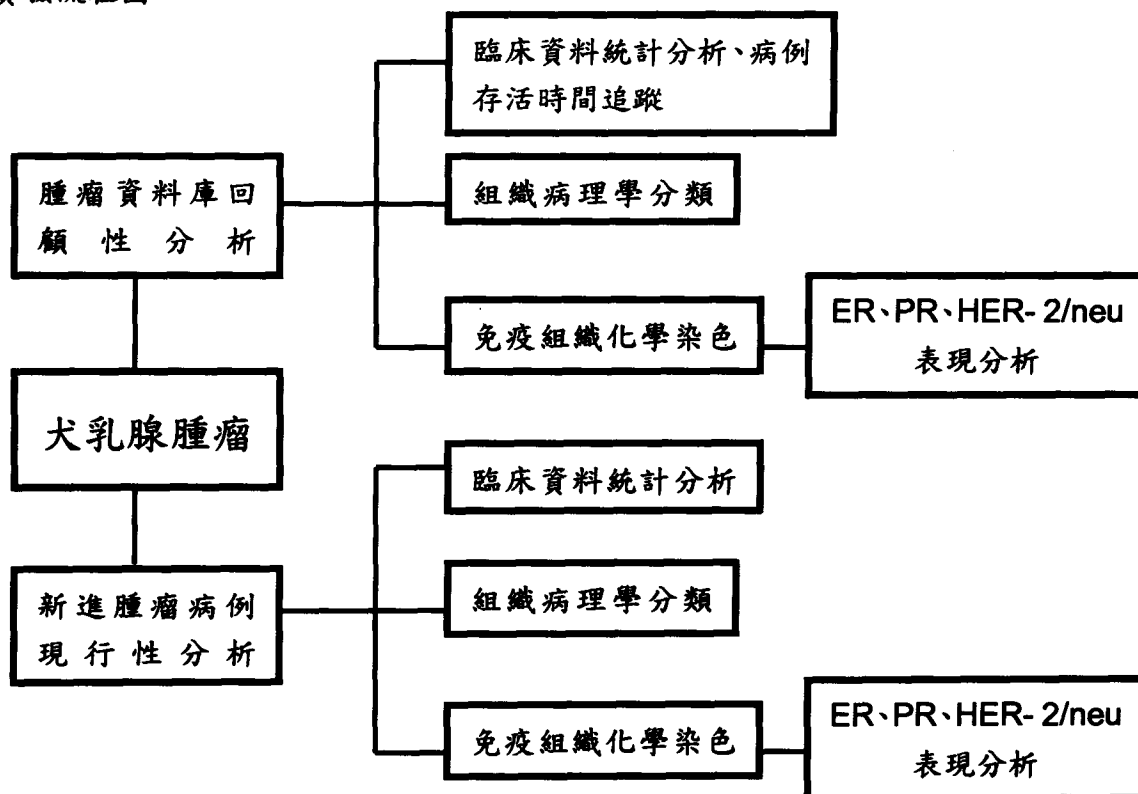
► 實驗進度表

實驗項目 實驗時間	免疫 組織 化學 染色	螢光 原位 雜交 法	西方 墨點 法	組織 病理 學分 類	實驗 數據 統計 分析	問卷 調查	病例 收集	發表 論文	完成 研究 報告
九十一年	✓			✓	✓	✓	✓	✓	

民國九十一年

工作月別 工作項目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
收集病例、問卷 調查												
實驗進行												
論文發表												

實驗流程圖。



結果

一、病例年齡、性別、發生位置、大小、品種及來源分析

罹患腫瘤年齡層的分佈，以 10~12 歲為犬乳腺腫瘤發生高峰期（47 例，33.8%），其次為 7~9 歲（40 例，28.8%），4~6 歲則居第三（26 例，18.7%），3 歲以下較少見（2 例，1.4%）（圖 3-1）。在性別統計上，以母犬為主，且未結紮者佔最高比率（118 例，84.9%）（圖 3-2）。139 例病例中，統計正確記載乳腺腫瘤發生位置者，合計 125 例，包括第一對至第三對乳腺發生之 50 個腫瘤數（50/125；40%），第四對至第五對乳腺發生 75 個腫瘤數（75/125；60%）（圖 3-3）。犬乳腺腫瘤大小統計結果有 56 個良性腫瘤及 44 個惡性腫瘤，而不論良惡性病例均以小於 5 cm 居多，另外惡性腫瘤病例就診時，多數腫瘤亦已大至 5 公分以上（圖 3-4）。在好發品種，以混種犬所佔比例最高（54 例，38.9%），依次為馬爾濟斯犬（Maltese）（各 17 例，佔 12.2%）、博美犬（Pomeranian）（9 例，6.5%）、約克夏（Yorkshire Terrier）（8 例，5.8%）、西施犬（Shih Tzu）（7 例，5.0%）及貴賓犬（Poodle）（7 例，5.0%）（表 3-1）。以送檢地區分析，病例主要來自臺北縣市、高雄市及台中市三個都會地區，其中以臺北縣市佔的比率最高。

二、形態病理學分類

139 例犬乳腺腫瘤病例，依據世界衛生組織犬乳腺腫瘤標準分類，以 Benign mixed tumor（42 例，30.2%）、Tubulopapillary carcinoma（37 例，26.6%）、Complex carcinoma（18 例，

13.0%)分別佔前三位,其他分類如表 3-2 所示;惡性與良性各為 73 例(52.5%)與 66 例(47.5%),比例約為 1.1:1。

在組織病理學檢查,同時發現具有淋巴血管轉移者(圖 3-5),佔惡性腫瘤病例中 21.92%(16/73);其中一例因腫瘤轉移死亡而送請病理解剖,發現肺臟為主要轉移區域(圖 3-5)。

三、賀爾蒙受體表現

3.3.1 動情激素受體之表現

具有動情激素受體所表現之位置為乳腺腫瘤腺體上皮細胞核,其在犬正常子宮腺體上皮細胞核亦可出現。利用免疫組織化學染色分析 35 個病例中,惡性腫瘤病例為 20 例,良性腫瘤病例為 15 例。ER 的總陽性率為 25.7%(9/35),3+有 1 例,佔 2.9%,2+有 3 例,佔 8.6%,1+有 5 例,佔 14.3%。其中惡性病例 4 例呈現陽性,佔 20.0%(4/20),良性病例 5 例呈現陽性,佔 33.3%(5/15)。詳細統計如表 3-3、圖 3-6 及圖 3-7。

3.3.2 助孕素受體之表現

具有動情激素受體所表現之位置為乳腺腫瘤腺體上皮細胞核,其在犬正常子宮腺體上皮細胞核亦可出現。PR 陽性率在 35 例中,惡性腫瘤病例為 20 例,良性腫瘤病例為 15 例。總陽性率為 85.7%(30/35),3+有 19 例,佔 54.3%,2+有 4 例,佔 11.4%,1+有 7 例,佔 20.0%。其中惡性病例 16 例呈現陽性,佔 80.0%(16/20),良性病例 14 例呈現陽性,佔 93.3%(14/15)。詳細統計如表 3-3、表 3-6 及圖 3-8。

3.3.3 動情激素受體與助孕素受體共同表現之族群

就兩者於 35 例腫瘤中共同表現的情形,ER+PR+為 22.9%(8/35),ER+PR-為 2.9%(1/35),ER-PR+為 62.9%(22/35),ER-PR-為 11.4%(4/35)(Fig 15)。20 例惡性腫瘤中以 ER-PR+佔 60.0%(12/20),其次為 ER+PR+為 20.0%(4/20)與 ER-PR-為 20.0%(4/20);15 例惡性腫瘤中以 ER-PR+佔 66.7%(10/15),其次依序為 ER+PR+為 26.7%(4/15)及 ER+PR-為 6.7%(1/15)詳細統計如表 3-4 及圖 3-9。

四、腫瘤惡性基因—HER 2/neu 之表現

HER2/neu 是一種腫瘤基因,具惡性化之指標,在免疫組織化學染色時正常乳腺上皮可能出現無到輕微呈色,具過度表現之乳腺腫瘤上皮細胞,則主要在細胞膜呈現中度到深度染色,其次則可在細胞質出現呈色。HER2/neu 於犬乳腺腫瘤中表現情形,於已分析之 79 例病例中,具過度表現之病例有 42 例,佔 53.2%,其中惡性病例為 24 例,佔 30.4%,良性病例有 18 例,佔 22.8%,在 18 例良性病例中,Benign mixed tumor 佔 12 例,在所有病例中佔 15.2%。詳細統計如圖 3-10 及圖 3-11。

五、腫瘤入侵及轉移病例之探討

鏡下腫瘤入侵轉移證據病例為病例於組織病理學檢查時,鏡下發現淋巴血管組織受到腫瘤之侵犯,或外科手術摘取下來之淋巴結亦受到侵犯而歸為此類進行分析。目前統計計有 16 例發生鏡下檢查轉移並以 Cytokeratine 染色呈現陽性而確認(圖 3-12),進行 ER 及 PR 分析有 5 例,分析 HER-2/neu 者有 9 例(圖 3-13)。

3.5.1 動情激素受體、助孕激素受體及兩者共同表現族群之表現

已分析之 5 例病例中，全部不具有動情激素受體之表現。有 3 例具有助孕激素受體之表現，佔 60%。兩者共同表現族群部分，為 ER-PR+ 佔 3 例 (3/5, 60%) 及 ER-PR- 佔 2 例 (2/5, 40%)。

3.5.2 HER-2/neu 之表現

HER-2/neu 總共分析 9 例，具過度表現者為 9 例 (100%)，腫瘤類型以 Squamous cell carcinoma 有 5 例，佔 55.6%，Solid carcinoma 有 2 例，佔 22.2%，Tubulopapillary carcinoma 及 Complex carcinoma 各有 1 例，各佔 11.1%。

六、腫瘤分類、賀爾蒙受體與 HER-2/neu 之探討

3.6.1 動情激素受體之表現

具動情激素受體陽性表現總計有 9 例，其中包括 Benign mixed tumor 3 例、Tubulopapillary carcinoma 3 例、Hyperplasia 1 例、Lipoma 1 例、Carcinosarcoma 1 例。

3.6.2 助孕素受體之表現

具助孕激素受體陽性表現總計有 30 例，其中包括 Benign mixed tumor 10 例 (33.3%)、Tubulopapillary carcinoma 8 例 (26.7%)、Solid carcinoma 4 例 (13.3%)、Hyperplasia 2 例 (6.7%)、Adenoma 2 例 (6.7%)、Complex carcinoma 2 例 (6.7%)、Carcinosarcoma 1 例 (3.3%) 及 Osteosarcoma 1 例 (3.3%)。

3.6.3 HER-2/neu 之表現

在 42 例具有 HER-2/neu 過度表現之病例中，Benign mixed tumor 12 例，佔 28.6% (12/42)、Tubulopapillary carcinoma 6 例 (6/42, 14.3%)、Solid carcinoma 6 例 (6/42, 14.3%)、Squamous cell carcinoma 5 例 (5/42, 11.9%)、Fibroadenoma 3 例 (3/42, 7.1%)、Adenoma 2 例 (2/42, 4.8%)、Complex carcinoma 2 例 (2/42, 4.8%)、Osteosarcoma 2 例 (2/42, 4.8%)、Carcinosarcoma 2 例 (2/42, 4.8%)、Lipid-rich carcinoma 1 例 (1/42, 2.4%)、Hyperplasia 1 例 (1/42, 2.4%)。詳細統計如圖 3-14。

七、術後存活時間、存活率

本研究共追蹤 39 例犬乳房腫瘤病例，其中 22 例惡性腫瘤及 17 例良性腫瘤。追蹤結果，惡性病例存活時間間期為 1 個月至 3 年，平均 12.7 個月，63.6% (14/22) 病例存活時間少於一年，總死亡率為 86.4% (19/22)，腫瘤致死之病例死亡率則為 59.1% (13/22)。良性病例為 1 年至 3.5 年，平均為 22.23 個月，100% (17/17) 存活時間一年以上（一年者 11.8% (2/17)、一年以上未滿兩年佔 41.2% (7/17)、兩年以上未滿三年佔 29.4% (5/17) 及三年以上佔 17.7% (3/17)），死亡率 17.7% (3/17)。結果顯示惡性犬乳腺腫瘤其術後存活時間較良性短約 10 個月。詳細列表如表 3-6、圖 3-15 及圖 3-16。

表 3-1 139 例犬乳腺腫瘤病例犬種分佈。

Breed	Cases	%	Breed	Cases	%
Mongrel	54	38.9	Cocker Spaniel	3	2.2
Maltese	17	12.2	Bichon	3	2.2
Pomeranian	9	6.5	Lhasa Apso	2	1.4
Yorkshire Terrier	8	5.8	Dachshund	2	1.4
Shih Tzu	7	5.0	Chin	2	1.4
Poodle	7	5.0	Scottish Terrier	1	0.7
Minipin	4	2.9	Native	1	0.7
Rottweiler	4	2.9	Husky	1	0.7
Akita	4	2.9	Fox	1	0.7
Schnauzer	4	2.9	Beagle	1	0.7
German Shepherd Dog	3	2.2	Irish Shetter	1	0.7

表 3-2 139 例犬乳腺腫瘤病例組織學分類結果。

Classification	Cases (%)	Classification	Cases (%)
Benign mixed tumor	42	Squamous cell carcinoma	3
Tubulopapillary carcinoma	37	Simple adenoma	2
Complex carcinoma	18	Carcinosarcoma	2
Solid carcinoma	9	Osteosarcoma	2
Complex adenoma	8	Fibrosarcoma	1
Hyperplasia/Dysplasia/Ectasia	6	Other sarcoma	1
Fibroadenoma	4	Others	1

表 3-3 35 例犬乳腺腫瘤 ER 與 PR 之染色結果分佈。

	ER (3+)	ER (2+)	ER (1+)	ER (-)	Total
PR (3+)	1	3	2	13	19
PR (2+)	0	0	1	3	4
PR (1+)	0	0	1	6	7
PR (-)	0	0	1	4	5
Total	1	3	5	26	35

表 3-4 35 例犬乳腺腫瘤病例 ER 與 PR 共同表現群落結果表。

Receptor status	Case No.	%
ER(+)PR(+)	8	23 (8/35)
ER(+)PR(-)	1	3 (1/35)
ER(-)PR(+)	22	63 (22/35)
ER(-)PR(-)	4	11 (4/35)

表 3-5 39 例犬乳腺腫瘤術後存活時間追蹤結果。

No.	Classification	Life or Death	Cause of death	Survival time (Month)
1	Tubulopapillary carcinoma	D	Other disease	18
2	Tubulopapillary carcinoma	D	Ileus	24
3	Squamous cell carcinoma	D	Tumor	30
4	Squamous cell carcinoma	D	Recurrence of MGT (euthanasia)	1
5	Complex carcinoma	D	Natural death	18
6	Tubulopapillary carcinoma	L		36
7	Carcinosarcoma	D	Recurrence of MGT	6
8	Carcinosarcoma	D	Naturalistic death	12
9	Carcinosarcoma	D	Recurrence of MGT	4
10	Solid carcinoma	D	Recurrence of MGT	7
11	Solid carcinoma	L		24
12	Complex carcinoma	L		24
13	Complex carcinoma	D	Recurrence of MGT	7
14	Tubulopapillary carcinoma	D	Recurrence of MGT	6
15	Complex carcinoma	D	Recurrence of MGT	3
16	Tubulopapillary carcinoma	D	HBC	12
17	Solid carcinoma	D	Recurrence of MGT	3
18	Complex carcinoma	D	Recurrence of MGT	11
19	Tubulopapillary carcinoma	D	Recurrence of MGT	6
20	Carcinosarcoma	D	Recurrence of MGT	6
21	Tubulopapillary carcinoma	D	Other disease	6
22	Tubulopapillary carcinoma	D	Recurrence of MGT	15
23	Benign mixed tumor	L		42
24	Lobular hyperplasia	L	New tumor development	36
25	Benign mixed tumor	D	Recurrence of MGT	18

26	Benign mixed tumor	L		30
27	Lobular hyperplasia	D	Natural death	36
28	Benign mixed tumor	L		24
29	Benign mixed tumor	L		24
30	Adenoma	L		23
31	Benign mixed tumor	L		19
32	Adenoma	L		18
33	Lobular hyperplasia	L		16
34	Benign mixed tumor	L		15
35	Adenoma	D	Other disease	12
36	Benign mixed tumor	L		24
37	Benign mixed tumor	L		12
38	Benign mixed tumor	L		13
39	Benign mixed tumor	L		16/

D: Death ; L: Life ; HBC: Hit by car

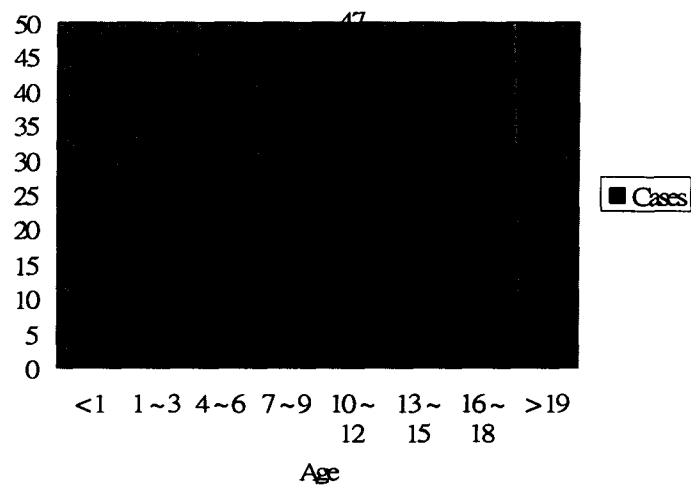


圖 3-1 139 例犬乳腺腫瘤年齡分佈圖。



圖 3-2 139 例犬乳腺腫瘤性別統計。

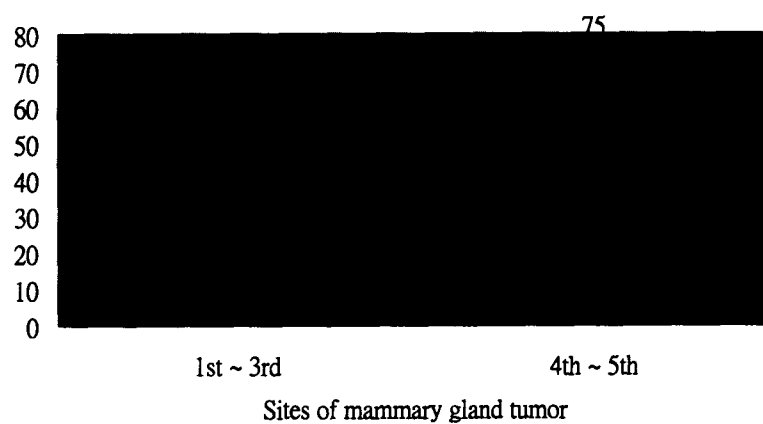


圖 3-3 125 個犬乳腺腫瘤數發生位置統計圖。

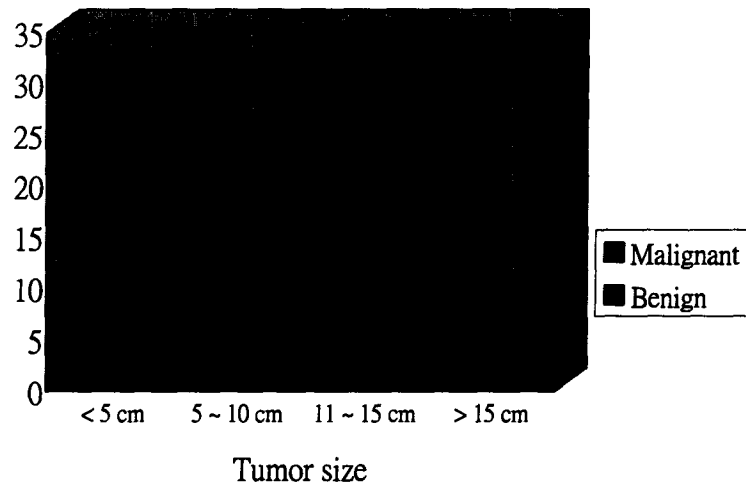


圖 3-4 139 例犬乳腺腫瘤大小統計圖。



圖 3-5 犬乳腺腫瘤肺臟轉移肉眼病變外觀 (A)，肺臟表面與切面均分佈大小不一白色結節病變；在高倍下 (B)，可見多數的淋巴血管腔出現腫瘤栓子 (箭頭)。H&E 染色。

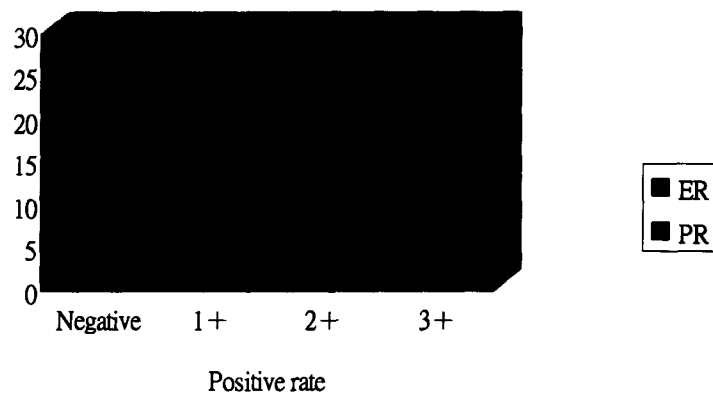


圖 3-6 35 例犬乳腺腫瘤 ER 與 PR 表現統計圖。

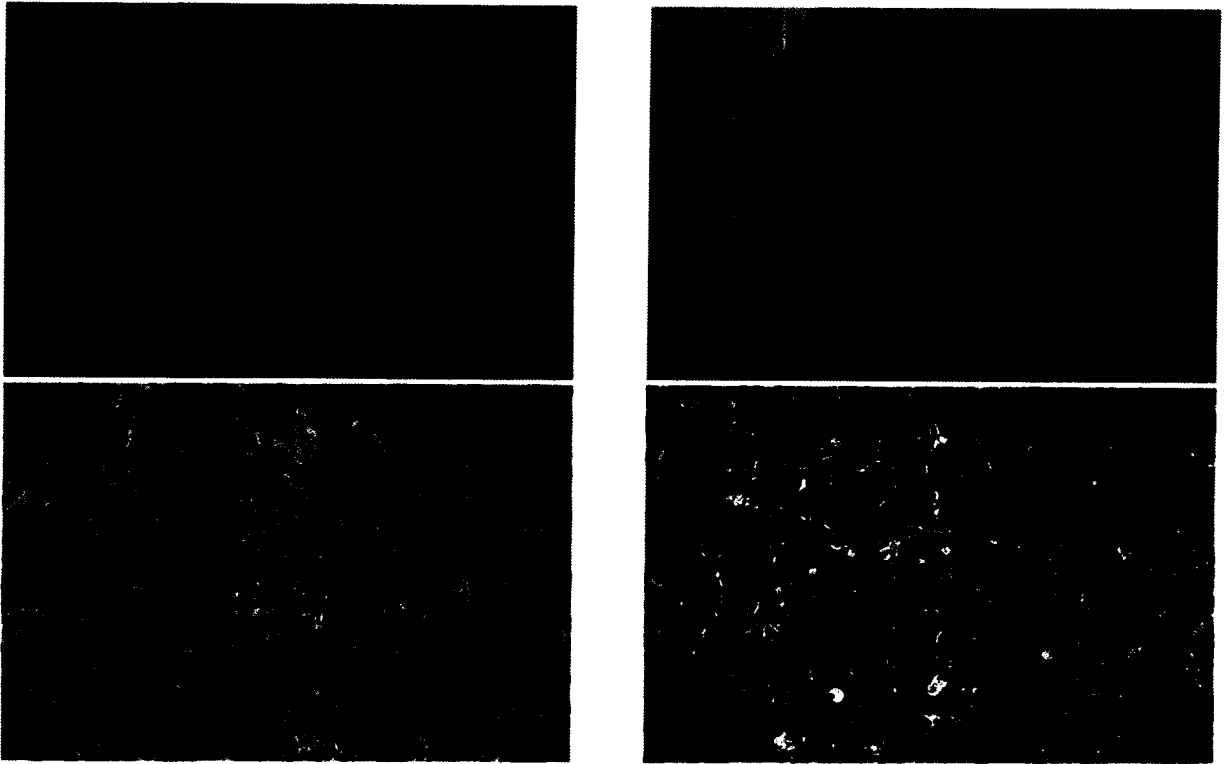


Fig. 3-7 犬乳腺腫瘤 ER 染色之陽性對照組 (圖 A)、陰性對照組 (圖 B) 及實驗組，陽性表現於腫瘤上皮細胞核 (箭頭，圖 C 及 D)。ABC 免疫染色。

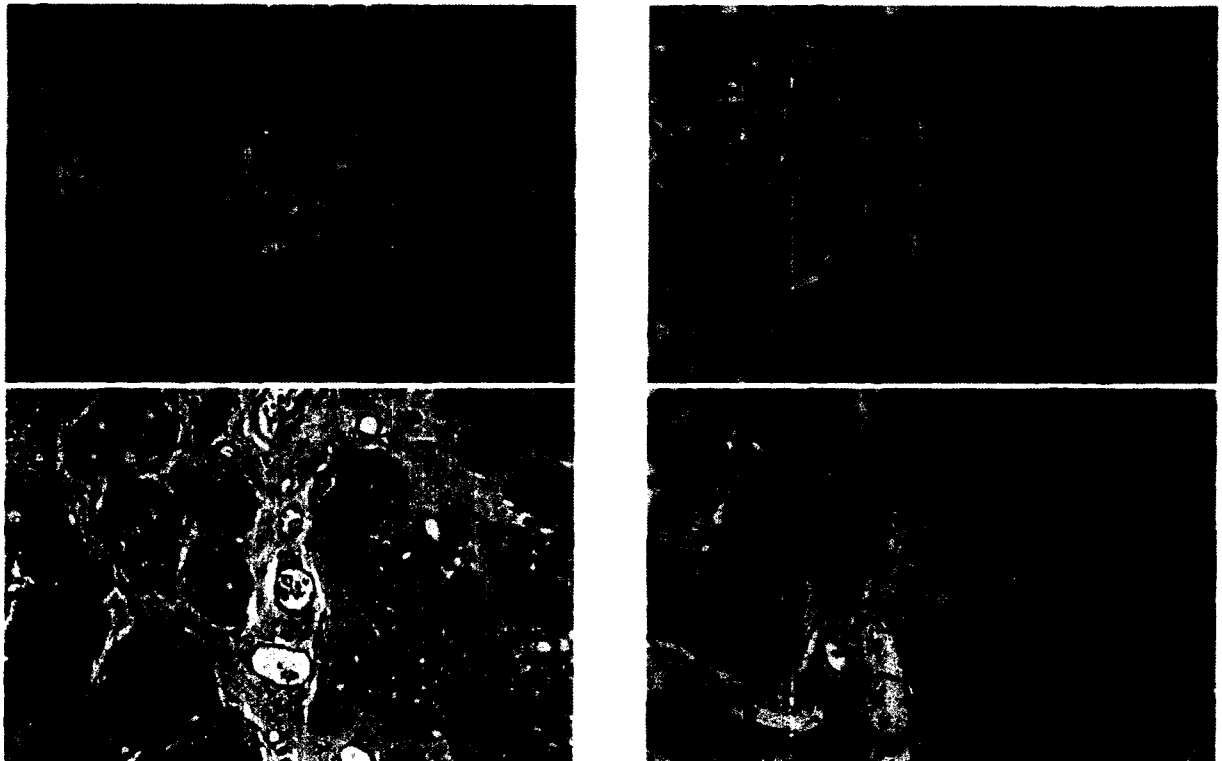


Fig. 3-8 犬乳腺腫瘤 PR 染色。腫瘤細胞陽性表現於腫瘤上皮細胞核 (箭頭，圖 A、B、C 及 D)。ABC 免疫染色。

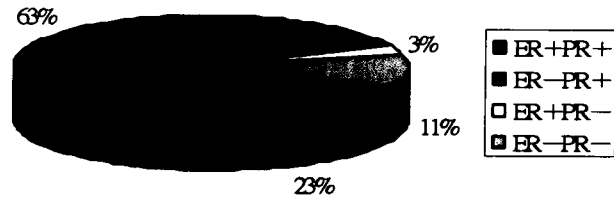


圖 3-9 35 例犬乳腺腫瘤 ER 與 PR 共同表現群落百分比圖。

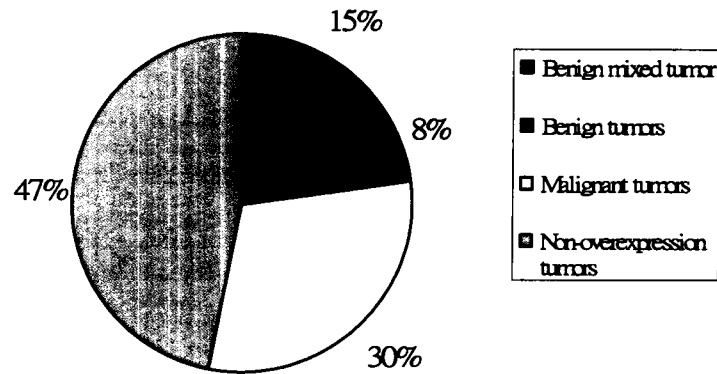


圖 3-10 79 例犬乳腺腫瘤 HER-2/neu 過度表現百分比圖。

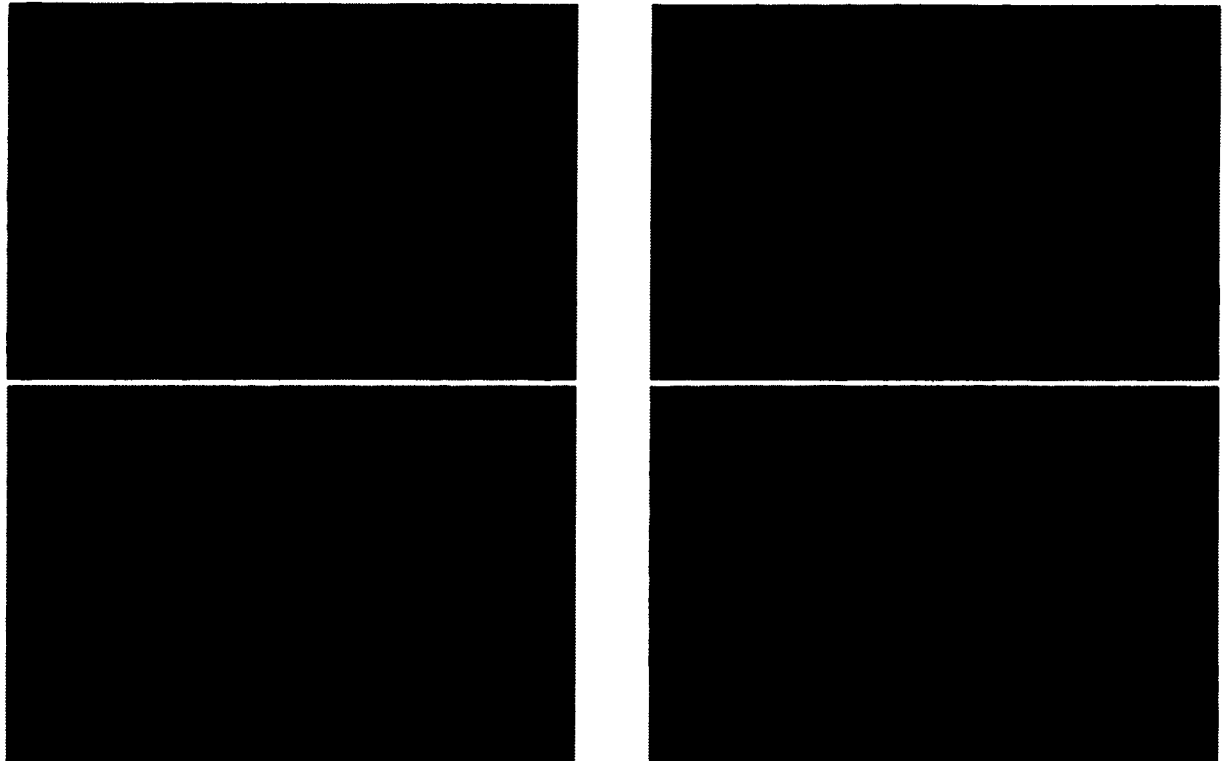


圖 3-11 犬乳腺腫瘤 HER-2/neu 染色。細胞膜強度染色與細胞質中度染色，紀錄為+++（圖 A 及 B，箭頭）；20%以上腫瘤細胞表現 HER-2/neu，判讀為陽性病例（圖 C，箭頭）；細胞膜與細胞質均呈現強度染色，則紀錄為++++（圖 D）。ABC 免疫染色。

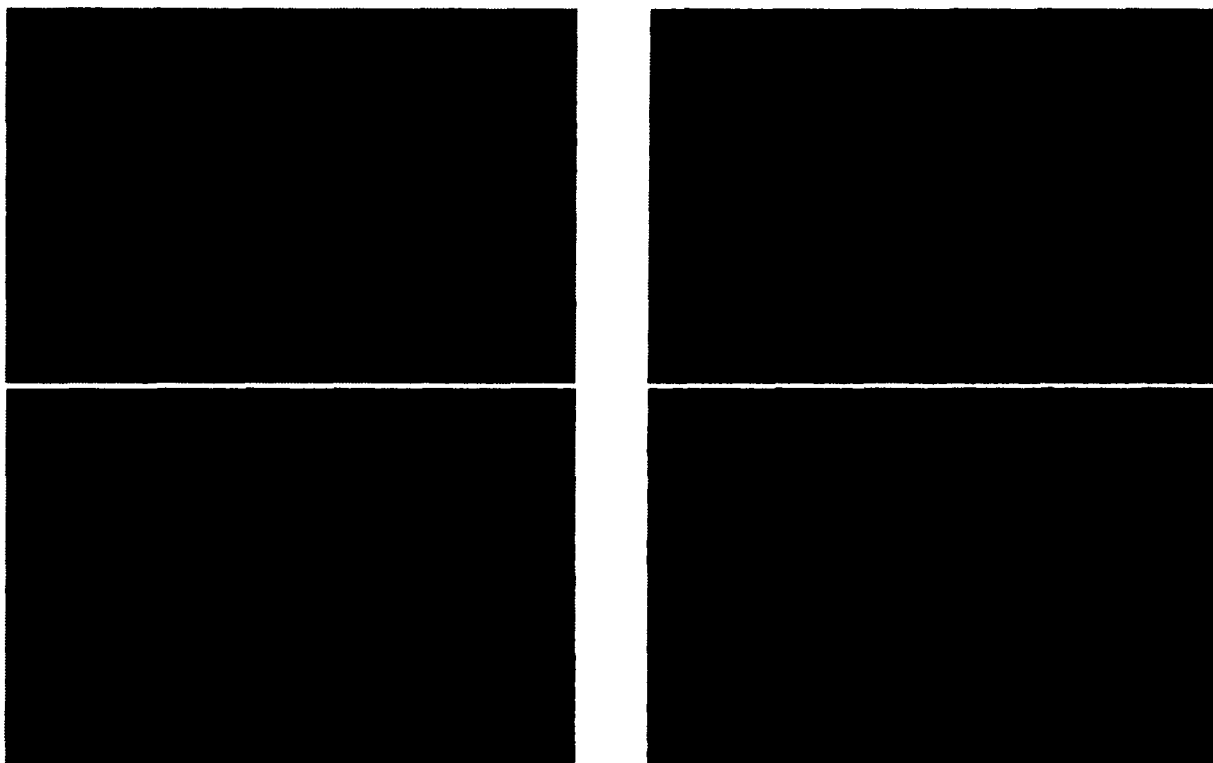


圖 3-12 犬乳腺腫瘤組織呈現 Cytokeratine 陽性 (圖 A, 箭頭), 證明為上皮性來源腫瘤; 於轉移之淋巴結亦呈現 CK 陽性 (圖 B, 箭頭)。淋巴管內之腫瘤栓子亦呈現 CK 陽性 (圖 C 及 D, 箭頭)。ABC 免疫染色。



圖 3-13 受轉移之淋巴結 HER-2/neu 染色。淋巴管與淋巴結組織均可見染色陽性表現 (圖 A, 箭頭); 淋巴管內腫瘤栓子呈現細胞質膜強度染色 (圖 B, 箭頭)。ABC 免疫染色。

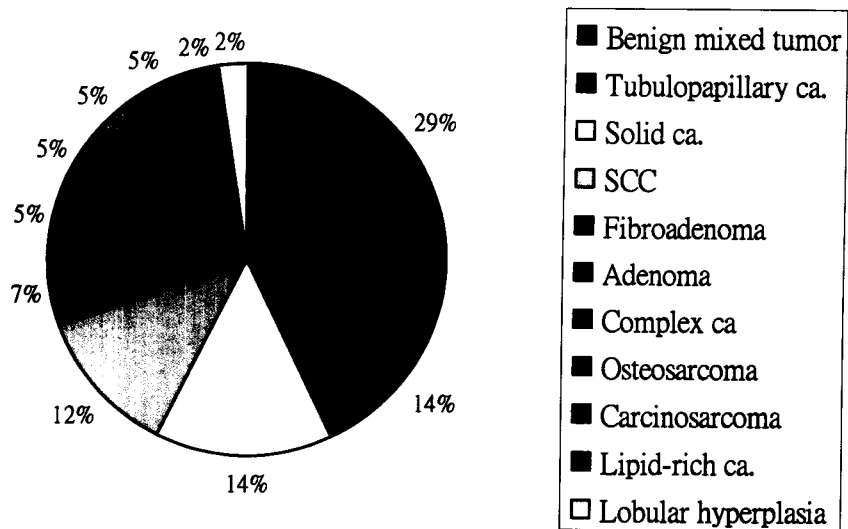


圖 3-14 42 例具 HER-2/neu 過度表現之犬乳腺腫瘤病例於各組織學形態分佈百分比圖。

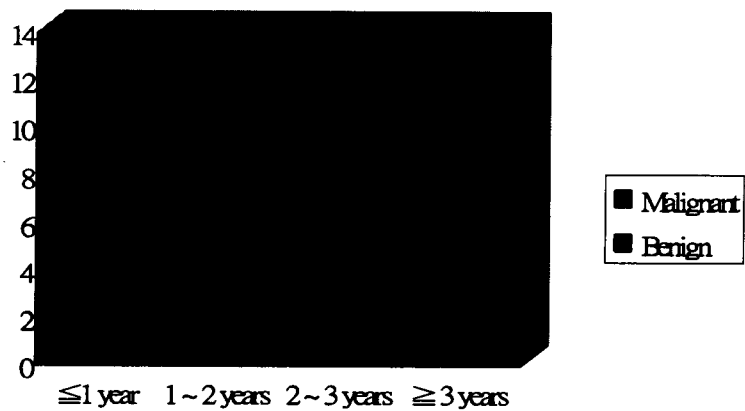


圖 3-15 39 例犬乳腺腫瘤術後存活時間分佈圖。

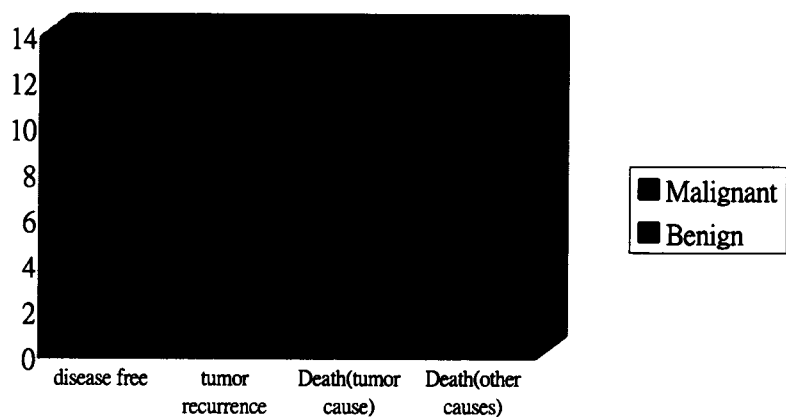


圖 3-16 39 例犬乳腺腫瘤術後存活狀況與死亡原因統計圖。

討論

一、病例年齡、性別、發生位置、大小、品種及來源分析

由表 3-2 顯示常見的組織學形態以 Benign mixed tumor 佔大多數(30.2%)，Tubulopapillary carcinoma 次之(26.6%)，惡性病例佔 73 例(52.5%)，良性病例佔 66 例(47.5%)，惡性與良性比例約為 1.1:1，顯示以惡性居多，文獻上分類則以 Adenocarcinoma、complex carcinoma 及 simple adenoma 為主(Rungsipat et al., 1998)，在國外文獻記載，混合型乳腺腫瘤甚至佔有 50% 以上的比例(Boldizar et al., 1992; WHO, 1999)。

以好發的位置分析，第四對與第五對乳房佔所有腫瘤數 60.0%。而許多患畜就診時腫瘤已大至 5 公分以上，但文獻指出犬乳腺腫瘤小於 5 公分預後較佳，而人乳房腫瘤則需小於 2 公分(Misdorp et al., 1976)，因此如何早期發現，應是未來犬乳腺腫瘤防治的重點。

在本研究統計中，約 11.5% (16/139) 病例在病理切片診斷時即已有轉移現象，文獻亦指出惡性乳腺腫瘤約有近 50% 的機率在外科手術時即已轉移至淋巴管、鄰近淋巴結或肺臟(Hinton et al., 1977; Morris et al., 1993)，亦有前人研究指出單純性上皮癌約 40% 以上比例會侵入淋巴血管組織，比例亦較人類乳癌高(Misdorp et al., 1976)；另有文獻指出約有 20% 惡性腫瘤早在病理切片診斷前已轉移至鄰近淋巴組織(Rungsipat et al., 1998)。因此更顯示組織病理學診斷之重要性，另外犬乳腺上皮癌之組織學形態，若其發展較少管狀或肌上皮細胞之形成，則患犬的存活率顯著低下(Yamagami et al., 1996)，由此可見乳腺腫瘤組織病理學之分類及分化狀況，對於患犬預後評估佔有其重要地位。此外免疫組織化學染色檢查，使用於探究腫瘤細胞來源有絕對幫助(Rabanal et al., 1994)。

分析犬乳腺腫瘤發生的年齡，發現 10~12 歲為其發生的高峰期，和前人之報告相符合(平均年齡為 10.13 歲)(Rungsipat et al., 1998)，這不只顯示犬乳腺腫瘤是屬於較惡性的腫瘤之外，亦其儼然成為常見老年性疾病之一，應予重視。另外，在 13 歲以上犬之發生率降低，則可能與犬隻平均壽命有關。關於腫瘤分級方面之鑑定，在人類皆依據 TNM 區分標準以判定其腫瘤的分級分期，但犬乳腺腫瘤常缺乏此方面資料，因為乳腺周邊相關的淋巴結，如鼠蹊淋巴結、腋下淋巴結的生檢(Biopsy)必須同時進行，如此腫瘤分級的區分才可能完全(Yamagami et al., 1996)。

在好發性別分析方面，犬乳腺腫瘤好發於未結紮之母犬；根據前人研究(Giles et al., 1978; El Etreby et al., 1979)，乳腺腫瘤的發生極可能與性賀爾蒙刺激有關，在第一次發情發生之前或後進行卵巢子宮摘除術，比較犬隻發生乳腺腫瘤的機率，發現相去甚遠，因此推測與賀爾蒙刺激有關；在一項針對貓良性纖維腺體增生(Benign fibroglandular proliferation)的賀爾蒙致病機轉研究指出，高黃體激素症(Hyperprogesteronism)與增生成正相關，此種病變可藉由卵巢摘除術(Ovariectomy)獲得控制(Allen, 1973; Graham et al., 1999)；本項統計之結果主要未絕育母犬為主，推測其高發生率可能與相關性賀爾蒙持續刺激有關係，早期犬絕育手術，由於阻斷其性賀爾蒙來源，使發生乳房腫瘤之病例顯得偏低，但本研究中，大多數發生乳房腫瘤的犬隻，均屬未絕育者，顯示國內犬之絕育風氣仍待推廣。

分析發的品種方面，由於台灣地區飼養寵物空間限制與飼養犬種偏好，故結果顯示發生犬乳腺腫瘤之混種犬佔大多數，其餘則以小型品種犬隻為主，所以可因飼養偏好而造成某一品種的病例數增加。另外亦顯示由於國內過去飼養小型犬風氣旺盛，此時犬隻皆已進入老年

期，因而造成小型犬隻發生乳腺腫瘤的病例數增加。另外台灣地區發生犬乳腺腫瘤之犬隻品種和日本較相似，均以混種犬與小型犬種為主 (Yamagami et al., 1996)。在送檢地區分析，顯示檢送病例以人口稠密之大都市為主，可能與畜主之教育程度、腫瘤檢測意願有關，另外獸醫師對於腫瘤學方面之注意及熱心程度亦影響檢送之比率。

相關的臨床資料可作為犬乳腺腫瘤臨床預後之評估項目，文獻指出 75% 乳腺腫瘤患犬因犬乳癌死亡，其存活時間最多二年 (Martin et al., 1984)；應用組織學分類，人類乳癌以腺癌 (Adenocarcinoma) 為主，犬貓亦以腺癌 (Adenocarcinoma) 為主，以世界衛生組織分類 (WHO, 1999) 亦屬於 Tubulopapillary carcinoma，於本次統計中，犬乳癌亦出現相同結果；應用組織學分類可鑑定其分化、核回變 (Nuclear anaplasia)、有絲分裂評估相關預後，但無法預期患畜存活率。若以腫瘤的大小進行評估，相關文獻顯示腫瘤愈大者其惡性度越高 (MacEwen et al., 1996; Martin et al., 1984)；在本研究結果雖良惡性病例皆以小於 5 cm 居多，但惡性 5~10 cm 腫瘤數顯著高於良性病例，亦反應腫瘤愈大者，惡性度愈高訊息，因此老年犬例行觸診檢查，應列為乳腺腫瘤防治的重點。

二、犬乳腺腫瘤 ER 與 PR 之表現

使用免疫組織化學染色法較過去之生化檢測蛋白質方法更能直接觀測腫瘤各項因數之表現，如 ER、PR 及 HER-2/neu，在本研究成功應用免疫組織化學染色偵測犬乳腺腫瘤 ER- α 、PR 及 HER-2/neu 之表現。

在 ER 與 PR 的相關表現，犬乳腺腫瘤表現以 PR 為主，不僅陽性率為 85.71% (30/35)，且大多為強陽性之表現，而 ER 表現陽性率為 25.71% (9/35)，約只有四分之一腫瘤表現，其強度並不若 PR 成強陽性；其中惡性病例 4 例呈現陽性，佔 20.0% (4/20)，良性病例 5 例呈現陽性，佔 33.3% (5/15)，良性病例表現較惡性佳，同時與文獻上顯示人類乳癌 ER 表現陽性率為 46.2%、PR 陽性率為 43.1%，形成一特殊之處。在腫瘤中兩者共同之表現，犬乳腺腫瘤以 ER-PR+ 為 62.86% (22/35)，ER+PR+ 為 22.86% (8/35) 兩個群聚為主，而在人類乳癌則以 ER-PR- (46.1%)、ER+PR+ (35.4%) 為主 (Chung et al., 1995)。由本實驗結果顯示犬乳腺腫瘤表現以 PR 為主。未來相關實驗需持續加大樣本數，以求縮小實驗誤差值。

三、犬乳腺腫瘤 HER-2/neu 之表現

目前在人類乳癌報告中，關於 HER-2/neu 之過度表現 (overexpression) 或增幅 (amplification)，約 75% 患者具有此現象，同時亦強烈關係患者短期內再發、縮短存活時間及不良預後 (Paterson et al., 1991; May et al., 1990; O'Reilly et al., 1991; Winstanlet et al., 1991; Borg et al., 1990; Guerin et al., 1988; McCann et al., 1991)。HER2/neu 於 79 例犬乳腺腫瘤中表現，過度表現之病例佔 53.17% (42/79)，其中良性腫瘤 32 例、惡性腫瘤 47 例，良性過度表現比例為 56.3% (18/32)，惡性過度表現比例為 51.1% (24/47)，而 Benign mixed tumor 佔良性病例 37.5% (12/32)。就惡性腫瘤的過度表現比例而言，與文獻上記載人類乳癌之 75% 過度表現比例低，亦較使用生化分析犬乳腺腫瘤 HER-2/neu 之 74% 過度表現率低 (Ahern et al., 1996)，另一文獻分析 79 例犬乳腺腫瘤，其中良性腫瘤過度表現率為 50.0%，惡性過度表現率為 19.1%，惡性腫瘤與本研究之結果有較大之差異，由於實驗均使用市售單株抗體，但市售抗體大多均以人類乳癌組織或老鼠組織為主而製造之單株抗體，其產品對於犬組織之特異性與交叉反應是否相同，尚待評估，故未來發展犬乳腺腫瘤研究應用之單株抗體為另一相關

課題。

另外引起我們注意的是，良性腫瘤亦高達 50% 以上具過度表現情形，且其中 Benign mixed tumor（在人類乳癌、貓乳腺腫瘤無此類型之腫瘤）亦佔其中約四成比例具過度表現，是否表示犬乳腺腫瘤因長期發展之結果，形成之混合性腫瘤已趨向惡性化表現，在未來應加入其他評估因數，針對 Benign mixed tumor 確定其惡性化之趨向，但目前本研究獲得之訊息則是提醒病理獸醫師與臨床獸醫師，在面對患犬罹患 Benign mixed tumor 之乳腺腫瘤時，在診治上之態度可能必須趨向保留，嚴密監控患畜手術治療後續。

四、犬乳腺腫瘤術後存活時間與存活率之探討

本項目研究目的主要欲探討犬乳腺腫瘤之一年期、二年期及三年期之存活率。在術後追蹤患犬目前之現況，惡性腫瘤病例存活間期為 1 至 36 個月，平均 12.7 個月，約六成以上病例在術後存活時間少於一年，且所有病例均以腫瘤切除手術合併子宮卵巢切除術作為主要治療方式，但已有文獻提出子宮卵巢切除術對於成年犬之乳腺腫瘤切除治療輔助效果有限（Rutteman, 1990），故惡性犬乳腺腫瘤若於外科手術治療後，欲預防再發以及延長存活時間，則須輔助其他腫瘤治療方式，其中化學療法及放射線療法效果評估之文獻有限，故需要有其他研究做進一步評估。賀爾蒙療法應用於犬惡性乳腺腫瘤治療，由於副作用大，故目前仍不推薦使用，針對使用 Herceptin 進行抗腫瘤基因治療，仍需做進一步評估，是否能應用於惡性犬乳腺腫瘤的輔助療法。探究惡性腫瘤患畜死亡原因，統計結果約六成病例因腫瘤死亡，主要關係畜主對於患畜死後剖檢之意願低下，故訊息之取得只能根據臨床獸醫師之認定患畜是否因腫瘤死亡，然而是否真正因乳腺腫瘤廣泛轉移致死，則需病理剖檢鑑定始能獲得，因此鼓勵畜主複診及捐獻動物遺體供作病理解剖，對於真正死因之探究，應有絕對之幫助。

良性腫瘤病例存活間期為 12 至 42 個月，平均 22.7 個月，所有病例均存活一年以上，且調查結果顯示 17 例病例中，14 例患犬仍然存活，其中兩年期以下之患畜約佔五成三，顯示平均存活期有延長之空間。就目前統計結果顯示較惡性腫瘤病例多 10 個月存活期。另外死亡病例中 1 例為自然死亡、1 例為腫瘤以外其他原因死亡、1 例為腫瘤再發死亡，對於腫瘤再發死亡之良性病例，欲確定其真正死亡原因，除病理解剖檢查之外，尚須針對其就診病史，追溯其就診與進行外科手術治療乳腺腫瘤後，未發生腫瘤與發生腫瘤時間為何，若患畜當時僅針對腫瘤進行切除，其餘乳腺仍保留，根據文獻來說（Rutteman, 1990），即使亦進行子宮卵巢切除術，在成年犬來說，仍有機會再度形成乳腺腫瘤。

五、腫瘤入侵及轉移病例之探討

探討此項目之 5 例病例中，僅 3 例具有 ER 之陽性表現，全部不具有 ER 之表現，由於本研究測定為 ER- α ，在文獻研究顯示 ER- α 表現之下降，可能意味著腫瘤惡性化之趨勢（Rutteman et al., 1998；Gerald et al., 2000），本實驗結果與轉移之發生正呼應文獻結果，在 HER-2/neu 分析 9 例中全部呈現過度表現之特徵，除代表其惡性度高之外，其中包括 5 例 Squamous cell carcinoma 及 2 例 Solid carcinoma，在分類學上皆為惡性分類等級較高之犬乳腺腫瘤，且 Squamous cell carcinoma 亦具有早期發生轉移之特徵，故提醒臨床獸醫師在切除腫瘤時，必須盡速進行診斷治療及審慎評估與追蹤，同時亦提醒畜主，犬乳腺腫瘤有極大可能發生惡性度高且快速之轉移，對犬之生命來說是一大威脅。

六、腫瘤分類與賀爾蒙受體及 HER-2/neu 之探討

ER 與 PR 之表現主要皆以 Benign mixed tumor 及 Tubulopapillary carcinoma 佔多數，在分類等級上屬於惡性度高之惡性犬乳腺腫瘤，例如 Solid carcinoma 表現僅屬少數，同時由 HER-2/neu 表現結果可看出惡性程度較低之 Tubulopapillary carcinoma 所佔比例下降，其餘較惡性之 Solid carcinoma、Squamous cell carcinoma 等比例上升，而良性之 Benign mixed tumor 比例改變程度低，此結果可呼應文獻上腫瘤形態學上惡性程度之分級（WHO, 1999）。

七、結論

犬乳腺腫瘤在荷爾蒙受體（ER 與 PR）之表現比例不若人類乳癌之表現，高達四成以上，但本結果良性乳腺腫瘤亦具三成以上表現，惡性者亦具兩成之表現，意味犬乳腺腫瘤具發展荷爾蒙療法前瞻性。另外五成之惡性病例具有 HER-2/neu 之過度表現，未來亦具有臨床治療上發展抗腫瘤基因治療之必要性，以提高犬乳腺腫瘤之存活率，此外，在實驗結果發現良性混合性犬乳腺腫瘤同時具高過度表現比例，提醒病理獸醫師與臨床獸醫師須重視此一形態乳腺腫瘤，嚴密監控其治療後續發展。在犬乳腺腫瘤依例行方式（外科手術切除腫瘤與子宮卵巢切除術）進行治療後，在惡性腫瘤六成以上患畜存活時間低於一年，可見其存活時間較良性腫瘤者（全部存活超過一年）低許多，故針對乳腺腫瘤而言，在未來發展一系列腫瘤治療方法，實為一個重要課題。同時在犬乳腺腫瘤病例增列動情激素受體、助孕激素受體與 HER-2/neu 之例行染色輔助診斷，作為病理獸醫師與臨床獸醫師判定患畜預後之重要方法。詳細綜合分析見表 4-1。

八、未來期望

本次研究除了提供臨床獸醫師本土性犬乳腺腫瘤之參考資料外，未來希望積極建立相關之腫瘤資料庫，包括患犬腫瘤罹詳細之臨床資料，並配合一些評估實驗，以全面收集犬乳腺腫瘤預後因數進行分析。未來這些結果希望不僅提供診斷治療一項可靠的訊息來源，以提高患犬存活率外及期盼應用於比較乳房腫瘤學的研究材料。

表 4-1 惡性犬乳腺腫瘤荷爾蒙受體、HER-2/neu 及術後存活時間分析表。

Histopathological diagnosis	Age (years)	ER	PR	HER-2/neu	Survival time (months)	Alive or death
Carcinosarcoma	6	+++	+++	-	4	tumor recurrence
Carcinosarcoma	10	ND	ND	+	6	tumor recurrence
Complex carcinoma	18	-	+++	++	6	other causes
Osteosarcoma	13	-	+	+	12	Natural death
Solid carcinoma	10	-	-	++++ (*)	7	tumor recurrence
Solid carcinoma	11	-	+++	++++ (*)	7	tumor recurrence
Solid carcinoma	8	-	+++	++	24	alive
Solid carcinoma	10	-	+++	++++ (*)	3	tumor recurrence
Solid carcinoma	12	-	+	+	18	Natural death
Solid carcinoma	12	ND	ND	++++ (*)	24	alive
Squamous cell carcinoma	9	-	-	++++ (*)	30	tumor recurrence
Squamous cell carcinoma	6	-	-	-	1	tumor recurrence
Tubulopapillary carcinoma	6	-	++	+	6	tumor recurrence
Tubulopapillary carcinoma	10	++	+++	++	3	tumor recurrence
Tubulopapillary carcinoma	12	+	+++	++++ (*)	12	HBC
Tubulopapillary carcinoma	9	-	-	-	36	alive
Tubulopapillary carcinoma	12	ND	ND	+	18	other causes

(*) : Overexpression ; ND : not done ; HBC : Hit by car

表 4-2 良性犬乳腺腫瘤荷爾蒙受體、HER-2/neu 及術後存活時間分析表。

Histopathological diagnosis	Age (years)	ER	PR	HER-2/neu	Survival time (months)	Alive or death
Adenoma	3	—	+++	+	23	alive
Adenoma	Adult	—	+++	+++ (*)	18	alive
Benign mixed tumor	6	—	+++	+++ (*)	19	alive
Benign mixed tumor	10	++	+++	+++ (*)	16	alive
Benign mixed tumor	>5	—	+	+++ (*)	15	alive
Benign mixed tumor	6	—	+++	ND	12	alive
Benign mixed tumor	6	—	++	ND	24	alive
Benign mixed tumor	4	—	+++	—	42	alive
Benign mixed tumor	9	ND	ND	++ (*)	18	tumor recurrence
Benign mixed tumor	6	ND	ND	+++ (*)	24	alive
Fibroadenoma	7	ND	ND	+++ (*)	30	alive
Lobular hyperplasia	13	+	+++	ND	16	alive
Lobular hyperplasia	10	—	+	—	36	Natural death
Lobular hyperplasia	13	ND	ND	++ (*)	36	alive (new MGT development)

(*) : Overexpression ; ND : not done

犬乳房腫瘤研究紀錄

● 基本資料

畜主：	電話：	(家中)	(手機)
地址：			
畜名：	品種	性別： ☐ 公 ☐ 母	
年齡：	體重： kg		
檢送醫院：	醫師：		
電話：	傳真：		
病例號碼：			

● 生活習慣

居住： ☐ 室內 ☐ 室外	食物： ☐ 純狗食 ☐ 人的食物 ☐ 前兩者混合
戶外運動（超過一小時）： ☐ 每天 ☐ 2~3天 ☐ 4~7天 ☐ 7天以上	
挑食： ☐ 是 ☐ 否	平常食慾： ☐ 極佳 ☐ 良好 ☐ 差
進食餐數： 餐/天	

● 醫療史（是否曾罹患重大疾病），請勾選並註明病名：

- ☐ 無
- ☐ 消化系統，疾病名稱_____
- ☐ 神經系統，疾病名稱_____
- ☐ 生殖系統，疾病名稱_____ 是否做過卵巢子宮切除術 ☐是 ☐否，其他：_____
- ☐ 泌尿系統，疾病名稱_____
- ☐ 骨骼肌肉系統，疾病名稱_____
- ☐ 感覺系統（眼耳鼻），疾病名稱_____
- ☐ 內分泌系統，疾病名稱_____
- ☐ 呼吸系統，疾病名稱_____
- ☐ 其他，疾病名稱_____

● 繁殖史

發情現象： ☐ 正常 ☐ 少見 ☐ 無
生育： ☐ 無 ☐ 有，以生過 胎

● 腫瘤病史

- ◇ 大約於何時發現腫瘤（如果能，請寫出確實日期）： 年 月 日。
- ◇ 其父母是否發生過乳房腫瘤：☐無 ☐有 ☐不知道。

◇ 發現後是否立即帶至獸醫院就診：☐有 ☐無，約經過 天才就診。

◇ 腫瘤長得多快？請敘述一下：

◇ 乳房腫瘤何時治療及手術：

● 醫師診察（由主治獸醫師填寫）

腫瘤數量：	腫瘤大小：	×	×	cm
		×	×	cm
		×	×	cm
位置：1 st R L、2 nd R L、3 rd R L、4 th R L、5 th R L				
軟硬度： ☐ 軟 ☐ 硬	是否做 Biopsy： ☐ 否 ☐ 是，細胞相：			
腫瘤外觀顏色：	是否轉移（胸腔 X-ray）：			
腫瘤外觀是否糜爛或潰瘍：	外科手術治療的次數、型式：			
是否進行過化學療法： ☐ 無 ☐ 有，效果評估：				

● 組織病理學紀錄（由病理獸醫師填寫）

組織病理學診斷：	Region metastasis：
FISH： ☐ 陽性 ☐ 陰性 程度：	IHC： ☐ 陽性 ☐ 陰性 程度：
Western blot： ☐ 陽性 ☐ 陰性	